

ANNÉE 1969

N° **150**

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
PAR

LESCA Marie-Annick

Née le 30 Novembre 1942 à Colombes-92

Présentée et soutenue publiquement le

1969

**Contribution à l'étude comparée de l'Élimination
urinaire du plomb, du zinc et du cuivre au cours
du traitement du saturnisme par l'EDTA calcique.**

Président : M. Michel GAULTIER, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

N°

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

L E S C A Marie - Annick
née le 30 Novembre 1942 à Colombes - 92 - France

Présentée et soutenue publiquement le 1969

Contribution à l'étude comparée de l'élimination
urinaire du plomb, du zinc et du cuivre au cours
du traitement du saturnisme par l'EDTA calcique.

Président: M. Michel GAULTIER, Professeur.



A mes Parents

Qu'ils trouvent ici l'assurance
de toute ma gratitude et de ma
profonde affection

A mon fiancé

A mon frère et sa famille

A ma soeur et sa famille

A tous les miens

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la Présidence de cette
thèse.

Il nous a inspiré le sujet de ce
travail et nous a conseillé au
cours de son élaboration.

Nous lui exprimons ici, en même
temps que notre admiration, notre
reconnaissance et notre profond
respect.

A tous mes Maîtres de la

Faculté de Médecine de Paris

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.) BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.),
 CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.),
 FEY (B.), GALLIARD (H.) GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de) GIROUD (A.),
 HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.),
 LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.),
 MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-
 DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.),
 STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

D O Y E'N Georges BROUET
 1^{er} Assesseur Daniel BARGETON
 2^{ème} Assesseur Jean GOSSET

I - PROFESSEURS.

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES.

a) Professeurs titulaires :

Anatomie.....	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques.....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie.....	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie Appliquée à l'Education Physique et aux	
	Sports MALMEJAC (J.)
Biologie Médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale.....	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancerologie Expérimentale.....	MATHE (G.)
Chimie Pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
Génétique Fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie.....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
-	COUJARD (R.)

Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine Légale, Droit Médical et Déontologie.....	DEROBERT (L.)
Microbiologie (bactériologie et virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
- - -	KUSS (R.)
- - -	VERNE (J.-M.)
Pathologie Exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie Expérimentale et Comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie Médicale	LAROCHE (Cl)
- - -	BRICAIRE (H.)
- - -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutiques générales.....	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et Pathologie obstétricales.....	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale..	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	N...

B) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique.....	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale.....	DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Parasitologie.....	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie.....	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique Médicale.....	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J. Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie Médicale	FISCHGOLD (H.)

./...

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES.

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	SOULIE (P.)
- - (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
- - Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.L.)
- -	BAUMANN (J.)
- - Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales Hôtel Dieu	PATEL (J.)
- - Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
- - Salpêtrière.....	SICARD (A.)
- - Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique & traumatologique	
- - - (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch)...	PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	
- - (Enfants Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)...	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec).....	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)
Clinique Endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique Médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique Chirurgicale et Gynécologique (Broca).....	HUGUIER (J.)
Clinique des Maladies Cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
- - (Saint-Louis)	
Clinique des Maladies des Enfants (Enfants-Malades)...	TURPIN (R.)
Clinique des Maladies Infectieuses (Claude-Bernard)...	MOLLARET (P.)
Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale	
- - (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des Maladies du Sang (Broussais).....	BERNARD (J.)
Clinique des Maladies du Système Nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
- - Bicêtre	DEPARIS (M.)
- - Broussais	MILLIEZ (P.)
- - Cochin	N...
Cliniques Médicales Hôtel Dieu.....	BARIETY (M.)
- - Pitié	DREYFUS (G.)
- - Saint-Antoine.....	CONTE (M.)
- - Saint-Antoine.....	KOURILSKY (R.)
- - Saint-Antoine.....	BOUDIN (G.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat).....	DEBRAY (Ch.)
Clinique Médicale Infantile & Pédiatrie Sociale	
- - (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique Médicale propédeutique (Broussais).....	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique Médico-Sociale du diabète sucré et des	
Maladies Métaboliques (Hôtel Dieu).....	DEROT (M.)

• • • • •

* * * * *

• • • • •

• • • • •

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • •

* * *

• • • • •

• • • • •

[illegible]

• • • • •

• • • • •

• • • • •

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

• • • • •

0 0 0 0 0

• • • • •

.....

Clinique Néphrologique (Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique de Neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
Clinique Neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
Cliniques Obstétricales	{ Baudelocque..... LAGOMIE (M.)
	{ Saint-Antoine..... MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)....	VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique (Hôtel Dieu).....	OFFRET (G.)
- - (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de Pédiatrie (Trousseau).....	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de Pédiatrie et de Puériculture (St Vincent- de-Paul)...	THIEFFRY (S.)
Clinique de Pneumo-phtisiologie (Laennec).....	BROUET (G.)
Clinique de Neuro-Psychiatrie Infantile (Salpêtrière)...	MICHAUX (L.)
Clinique de Rhumatologie médicale et sociale (Cochin)...	COSTE (F.)
Clinique de Rhumatologie (Lariboisière).....	SEZE (S. de)
Clinique Stomatologique (Salpêtrière).....	DECHAUME (M.)
Clinique Thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	ROUX (M.)
Clinique Thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique Toxicologique (F. Widal).....	GAULTIER (M.)
Clinique Traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)..	JUDET (R.)
Clinique Urologique (Cochin).....	ABOULKER (P.)
- - (Necker).....	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première Enfance (Trousseau)..	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin).....	DOMART (A.)
- - (Lariboisière).....	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié).....	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild).....	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais).....	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie.....	{ ANDRE (R.)
	{ BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie.....	GIBERTON (A.)
Maladies Infectieuses.....	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Conseiller Administratif..... Melle CHAINTREUIL (G.)
 Conservateur en Chef de la Bibliothèque (
 Conservateur du Musée d'Histoire de la (M. le Docteur HAHN (A.)
 Médecine.....(

 (Mlles DUMAITRE (P.)
 Conservateurs(LAURENT (H.)
 (LE NGIR (G.)

 (Mmes CONTET(J.) FORGET (F.)
 Bibliothécaires ,(Mlles DUROZOY (M.F.)
 (ROBERGE (D.)
 (Dr. SCHILLER (J.)

Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-Chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	L'HERMITTE (F.)
Neuro-Psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	{ POLONOVSKI (Cl.)
	{ ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	{ KREIS (B.)
	{ MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.		MM.	
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses.....	DUPONT (V.)
Bactériologie.....	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU (G.)
Biochimie Médicale...	{ CARTIER (P.)	Pédiatrie.....	ROSSIER (A.)
	{ GONNARD (P.)	Physique Médicale.....	{ COURSAGET (J.)
	{ NORDMANN (J.)		{ GREMY (F.)
Biologie Médicale....	HARTMANN (L.)	Physiologie.....	GIRARD (Fr.)
Chirurgie.....	CERBONNET (G.)	Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A.)
Hématologie.....	BILSKI-PASQUIER(G.)		

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie.....	HAUDURCY (P.)
	Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.)
	Pr. s. ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique.....	SCHWARTZ (D.)

I N T R O D U C T I O N

L'intoxication par le plomb est encore assez courante. Chaque année, il y a un millier de cas déclarés en France dont le tiers est indemnisé comme maladie professionnelle.

Si l'étude clinique de l'intoxication saturnine semble à l'heure actuelle parfaitement codifiée, l'utilisation depuis quelques années de chélateurs, a bouleversé le problème diagnostique, thérapeutique et pronostique de cette intoxication.

Ces agents chélateurs possèdent la propriété de se combiner non seulement avec le plomb mais encore avec de nombreux ions multivalents tels que le calcium, le cuivre, le zinc, le fer, le manganèse, le chrome pour former des complexes stables, solubles, non ionisés.

Depuis fin 1967, Monsieur le Professeur Michel GAULTIER et ses Collaborateurs ont envisagé l'étude comparative de l'élimination du plomb, du cuivre et du zinc chez les malades atteints de saturnisme et traités par les chélateurs.

La plupart de nos malades ont été examinés et traités par l'intermédiaire de la consultation des Maladies Professionnelles du service de M. le Professeur Michel GAULTIER.

Les dosages sanguins et urinaires ont été réalisés au laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Fernand Vidal.

.../...

Les dosages ont été réalisés par la spectrophotométrie d'absorption atomique. Les dosages peuvent être faits rapidement sans minéralisation préalable des urines. Grâce à la spectrophotométrie, nous avons pu multiplier les métallurges provoquées et suivre régulièrement les effets des chélateurs sur les divers oligo-éléments.

- Rappel physiopathologique du saturnisme

Voies de pénétration du plomb. Il existe principalement 2 voies :

I- voie digestive : dans 40% des cas .

Le plomb alimentaire n'est que partiellement absorbé dans le tube digestif: 92% est éliminé par les fécès, 8% seulement est résorbé et gagne le foie.

II -voie pulmonaire : dans 60% des cas.

Le plomb est inhalé sous forme de vapeurs ou de poussières, il ne rencontre pas la double barrière digestive et hépatique et se révèle plus rapidement nocif; les vapeurs arrivent directement au contact des capillaires pulmonaires et sont à l'origine d'intoxications rapides et aiguës.

III -voie cutanée : elle est inexistante sauf pour le plomb tétra-éthyle.

En pratique dans l'industrie, l'intoxication est mixte : pulmonaire et digestive.

<u>METABOLISME DU PLOMB DANS L'ORGANISME</u>
--

Il existe normalement 100 à 300 mg de plomb dans l'organisme. Lorsque l'absorption du plomb augmente, il se produit une élimination urinaire accrue du plomb en même temps que le plomb sanguin et tissulaire augmente.

L'étude du saturnisme professionnel et non professionnel

.../...

montre que l'intoxication ne se produit que lorsque les limites de concentration sanguine urinaire et tissulaire sont dépassées. Le taux sanguin limite est de 0,4 mg/litre. Le taux urinaire limite est de 0,15 à 0,20 mg/litre.

Transport sanguin

Le plomb pour la majorité des auteurs semble véhiculé dans le sang sous forme de phosphates bivalets solubles. Le sang n'est qu'un lieu de transit. Le plomb passe rapidement dans le foie, la bile et les tissus mous (muscles, rein, rate). Le plomb interfère avec un certain nombre de métabolismes : la seule perturbation bien connue intéresse les porphyrines et la synthèse de l'hémoglobine. Le plomb dévierait le métabolisme normal des porphyrines entraînant comme conséquence :

- une augmentation des coproporphyrines et de leur précurseur l'acide delta-amino-lévuulinique.
- les troubles de la maturation du globule rouge jeune.

La puissante action anti-enzyme du plomb s'exerce :

- au niveau des mitochondries
- au niveau des éléments basophiles du cytoplasme (acide ribonucléique cytoplasmique).

En conséquence, nous aurons une persistance anormale des mitochondries au sein des G.R. adultes (mitochondries altérées et boursoufflées) et simultanément troubles au niveau du cytoplasme des réticulocytes : persistance d'ARN dans le cytoplasme des G.R. adultes, ponctuation du G.R.

Récemment des études faites au microscope électronique ont permis à M. RIVET les hypothèses suivantes :

.../...

"La ponctuation basophile serait un artefact dû à l'aggrégation de ribosomes, ribosomes qui existent dans les réticulocytes comme dans les cellules à granulations basophiles". L'action toxique du plomb s'exerce encore sur divers parenchymes. Les sels solubles particulièrement agressifs ont une action toxique directe notamment sur la cellule du tube rénal et la cellule hépatique.

Cette action est moins évidente avec les composés utilisés couramment dans l'industrie.

Sur la musculature lisse, la paroi musculaire des vaisseaux, le plomb provoque un angiospasme avec création d'un état d'artériosclérose fixant des lésions irréversibles intéressant surtout le système nerveux, les reins et l'appareil cardio-vasculaire.

Stockage du plomb

Le dépôt se fait dans la plupart des viscères, des organes d'élimination (rein, foie, tube digestif, pancréas, glandes salivaires) mais c'est essentiellement au niveau du squelette qu'il se dépose sous forme de phosphates tertiaires insolubles.

Il s'agit d'une réserve mobilisable à tout moment, expliquant la possibilité d'accidents longtemps après l'intoxication.

Mobilisation du plomb dans l'organisme

Depuis longtemps de nombreux auteurs ont noté l'analogie entre le métabolisme du plomb et celui du calcium. Le plomb se trouve mobilisé sous forme de diphosphates de plomb solubles. Il suit la destinée du calcium fixé en

.../...

combinaison avec lui dans les couches périphériques de l'os. Il peut-être libéré au gré des mutations calciques. C'est ainsi que peuvent agir : la progestérone, la parathormone, l'iodure de potassium et tous les facteurs susceptibles de faire varier l'équilibre acido-basique, par exemple : l'action du bicarbonate de soude dans le déclenchement d'une colique de plomb (thèse de GILLET-BAUBIN) de l'acide lactique après effort sportif intense (SCHEUDB et ZAVATELLA).

Soulignons à ce propos que la mobilisation répétée des dépôts métalliques semble capable de créer à long terme par le passage du plomb au niveau de l'encroûtement rénal des lésions vasculo rénales définitives responsables de la néphrite chronique.

Rappel clinique

Nous ne nous étendrons guère sur l'étude clinique du saturnisme : le saturnisme modéré est la manifestation fondamentale, la plus fréquente étant la colique de plomb : 75% des accidents.

Les autres manifestations sont :

- les paralysies - la plus fréquente est la paralysie antébrachiale pseudo-radiale d'apparition progressive.
- les troubles sanguins sont rares et isolés: il est fréquent que le malade ait des antécédents de coliques de plomb. En général, il s'agit d'une anémie hypochrome assez importante avec signes de régénération, réticulocytose et présence d'hématies à granulations basophiles.

.../...

- le syndrome rénal est souvent observé au cours des affections précitées.
- le liseré de Burton est un petit signe clinique souvent retrouvé.

Les autres atteintes sont rares : l'hypertension artérielle isolée, la goutte ou syndrome algique touchant les articulations et les muscles.

Le diagnostic de saturnisme latent sera porté devant les résultats d'un certain nombre d'examens paracliniques.

Signes hématologiques :

anémie modérée : en général hypochrome avec réticulocytose, saturnisme subaigu récent : 7 à 8% de réticulocytes. Léucocytes à granulations basophiles ou léucocytes ponctués.

Les taux limites sont :

- par rapport aux globules blancs	$\frac{30 \text{ à } 40 \text{ M.F.}}{100 \text{ G.B.}}$
par rapport aux globules rouges	$\frac{500 \text{ M.F.}}{1.000.000 \text{ GR.}}$

Les taux inférieurs ne signifient rien.

Valeur des léucocytes ponctués

Deux tendances s'opposent :

Pour certains anglo-saxons en particulier, les M.F. ne sont pas spécifiques, même pour des chiffres de 30%.

Pour les autres (Dr ALVAREZ) elles sont spécifiques.

Il n'existe qu'une cause d'erreur : les thalassémies.

Cependant les M.F. ont pu être observées dans les into-

zications par l'or et le bisuth.

La formule blanche est normale.

Les autres examens paracliniques vont permettre le contrôle toxicologique.

La plomburie

dosage dans les urines des 24 heures.

- soit par spectrophotométrie d'absorption atomique.
- soit par des méthodes chimiques toujours après minéralisation, extraction par la dithizone et étude colorimétrique ou technique de précipitation par le strontium.

taux normal 60 μ g/24 heures $\pm$ 20 $\%$

taux limite 80 μ g/24 heures

taux d'alarme 150 μ g/24 heures

Les causes d'erreur sont les néphropathies.

Epreuve de plomburie provoquée : on essaie de déplacer le plomb fixé dans l'organisme au moyen de chélateurs.

Les urines sont recueillies pendant les 24 heures suivant une injection intraveineuse de 0,50gr d'EDTA calcique dilué avec 10 ml de solution glucosée à 5% injectée en quelques minutes. Les urines comprennent deux échantillons :

- 1) urine des 5 premières heures
- 2) urine des 19 heures suivantes

L'urine des 5 premières heures est la plus significative : la concentration ne s'élevant habituellement que pendant cette période.

taux normal : 400 μ g/24 heures

.../...

Ploburie : le dosage est équivoque chez les sujets à imprégnation limitée :

taux normal : $30 \gamma / 100 \text{cc}$ de sang ± 15

taux d'alarme : $80 \gamma / 100 \text{cc}$ de sang

Dosage des porphyrines : parmi ces examens, les plus importants à faire sont : les protoporphyrines des hématies, l'acide delta-amino-lévulinique, le porphobilinogène.

Interprétation : en cas de saturnisme, on a une augmentation de l'acide Δ -amino-lévulinique dans le sang et les urines; il est également augmenté dans les cirrheses et les porphyries aiguës.

L'augmentation de la protoporphyrine persiste, ce qui permet de faire un diagnostic rétrospectif.

Nous nous attachons essentiellement dans ce travail aux épreuves répétées de ploburie provoquée avec étude de l'élimination urinaire du cuivre et du zinc.

La ploburie provoquée permet de suivre les effets biologiques du traitement par les chélateurs.

MÉTABOLISME DU CUIVRE

Absorption du cuivre

25% du cuivre ingéré est absorbé par l'organisme chez le sujet normal. L'absorption se situe au niveau du ~~4^{ème}~~ jéjunum, c'est-à-dire dans la partie intestinale la plus basse. Elle dépend de l'acidité du suc gastrique. HICK a mis en évidence l'influence de l'alimentation sur l'assimilation et l'absorption du cuivre. L'addition au régime de quantités importantes de CO_3Ca et CO_3Fe diminue l'absorption du cuivre par modification du pH intestinal. Certains auteurs laissent supposer une relation entre le cuivre et le zinc, des proportions élevées de zinc provoquant chez le rat une anémie corrigée seulement par l'administration de cuivre.

Certaines expériences sur des rats ont prouvé l'influence du sanganèse sur le métabolisme du cuivre.

Excrétion du cuivre

L'élimination du cuivre est importante (contrairement à celle du fer). Chez l'homme, comme chez l'animal, la plus grande partie du cuivre se excrète dans les fèces. Dans les conditions physiologiques, la voie d'élimination est surtout bilio-intestinale et on ne retrouve parallèlement qu'une quantité très minime de cuivre dans l'excrétion urinaire. En cas d'injection intra-veineuse, les expériences de COLLIER sur le bétail et de SCHUBERT et REIZLER chez le chien ont montré que le cuivre injecté s'élimine en partie par l'urine et les selles. D'autre part, on a constaté que l'élimination totale du cuivre était moins prononcée en cas d'injection

intra-veineuse que dans le cas d'une administration par os: respective ont 6% dans les 3 premiers jours contre 70% dans le second cas.

Il en résulte la notion d'une plus grande efficacité thérapeutique du cuivre injecté.

Dans l'organisme, on retrouve le cuivre presque entièrement sous forme de complexes cuproprotidiques, la plus grande partie étant sous forme d'albuminates. Le cuivre est lié à la céruloplasmine globulaire. Le cuivre se trouve en quantité égale dans le sérum et dans les globules rouges. De nombreux enzymes d'oxydation contiennent du cuivre.

Dosage du cuivre chez l'homme

Les dosages réalisés sur le sérum humain soit par la méthode spectrophotométrique d'absorption atomique, soit par les méthodes colorimétriques, donnent un tour moyen de $115 \text{ } \mu\text{g} \pm 5 \text{ } \mu\text{g} / \text{litre}$ chez l'homme adulte normal. La cuprurie semble assez variable au cours des métallurges spontanées effectuées dans le service, nous avons eu des résultats oscillant entre 25 et 50 $\mu\text{g} / 24\text{h}$.

Les besoins quotidiens de l'homme en cuivre requièrent un minimum de 60 μg par kg. chez l'enfant et de 30 μg par kg chez l'adulte. L'homme adulte ingère 2 à 3 g de cuivre chaque jour, ce qui maintient son bilan cuprique positif.

.../...

METABOLISME DU ZINC

Le zinc est apporté par les aliments, par l'eau, par les déchets. Le métabolisme du zinc représente une grande parenté avec celui du fer, qu'il soit absorbé ou injecté, on le retrouve dans les fèces. Cependant, le taux varie en fonction du mode d'administration : si le zinc est absorbé, la plus grande partie se retrouve dans les fèces; s'il est injecté, la bile et le suc pancréatique en sont beaucoup plus riches.

Dans des conditions normales, l'élimination par le rein est négligeable, de l'ordre de 0,2 à 0,4 mg/jour.

Le zinc dans l'organisme est lié à une protéine; un individu atteint de néphrite albuminurique a un taux d'excrétion nettement supérieur à celui d'un individu normal et proportionnel à la quantité d'albumine. Il est à noter que dans nos observations de saturnisme, de nombreux malades présentant des signes de néphrite subaiguë ou chronique; en conséquence, nous constaterons chez eux une augmentation de l'élimination du zinc dans l'urine.

Le taux sanguin du zinc est susceptible de varier avec l'alimentation et avec l'âge.

Le taux chez le fœtus et le nouveau-né est faible, mais il augmente rapidement jusqu'au 10ème jour de la vie, puis lentement jusqu'au sevrage, se stabilise et il nouveau augmente légèrement avec la sénescence.

.../...

Underwood calcule en ppm : nouveau-né : 19

adulte : 20

Des dosages de zinc sérique effectués chez nos malades avant tout traitement donnent les résultats suivants :

$$\text{zinc sérique} = 1,10 \text{ } \mu\text{g } \% \pm 0,10 \text{ } \mu\text{g } \%$$

Lyphatièses : antagonisme cuivre-zinc

Certains auteurs pensent qu'il y aurait un véritable antagonisme entre le cuivre et le zinc. L'excès de zinc pourrait diminuer l'absorption du cuivre et l'insuffisance de ce dernier entraînerait un ralentissement de l'hématopoïèse. On sait que la synthèse de l'hémoglobine (substance ne renfermant pas de cuivre) n'est possible qu'en présence de traces de ce métal (selle MISSI-NEO).

Les carences en zinc et en cuivre ont été étudiées en pathologie animale exclusivement :

- Le cuivre agit essentiellement en participant à la constitution des enzymes, il représente l'élément métallique de quelques oxydases.

L'insuffisance en cuivre entraîne une baisse de leur activité: celle-ci peut être retrouvée simplement par l'apport d'ions Cu^{++} . Il est vraisemblable au cours des insuffisances en cuivre que les ions Zn^{++} se substituent aux ions Cu^{++} dans les enzymes et ce dernier est un constituant. L'effet est identique à celui que nous avons déjà signalé, la substitution du métal habituel par un autre entraîne une diminution de leur activité.

.../...

Récapitulons les taux normaux :

Plomb : (sang normal 0,4 µg/l.
 (urinaire < 0,4 µg/l.

Zinc : (sérums 1,10 µg/l.
 (urinaire 0,20 à 0,50 µg/l.

Cuivre: (sérums 1,20 µg/l.
 (urinaire < 40 µg/l.

Le zinc du sang total est de 5 µg %

.../...

EDTA, SUR LA C. BALLECH

Les acides chélateurs sont utilisés dans l'industrie depuis plus de 20 ans (textiles, savonneries, tanneries).

Ils n'ont trouvé en clinique la seule application que ce soit pour d'analyses.

LEACHMAN le premier en 1953 utilise l'Acide Ethylène Diamine-tétra Acétique, EDTA, dans le traitement d'une encéphalopathie saturnine.

De nombreux résultats concluants furent obtenus par les auteurs américains et anglais.

J. BALLECH et ses Collaborateurs en 1956 publient la première observation française.

La chélation est un procédé physique chimique de captation. La chélation est une forme de réaction chimique correspondant à l'étatisme ont de liaisons multiples sur la même molécule par l'intermédiaire de groupes de 2 électrons. La réaction satisfait aux lois d'action de masse qui sont sous leur forme la plus simple :



$K = \frac{(MA)}{(M^{+})(A^{-})}$ Le logarithme de K définit le pouvoir de chélation.

Le pouvoir de captation est influencé par divers facteurs : Le pH, la température, l'affinité du métal à capter. Le BALLECH cite ses constatations portant sur les différents chélateurs; par exemple les chélateurs de cuivre: ion dont l'affinité pour l'EDTA est 6 fois supérieure à celle du plomb.

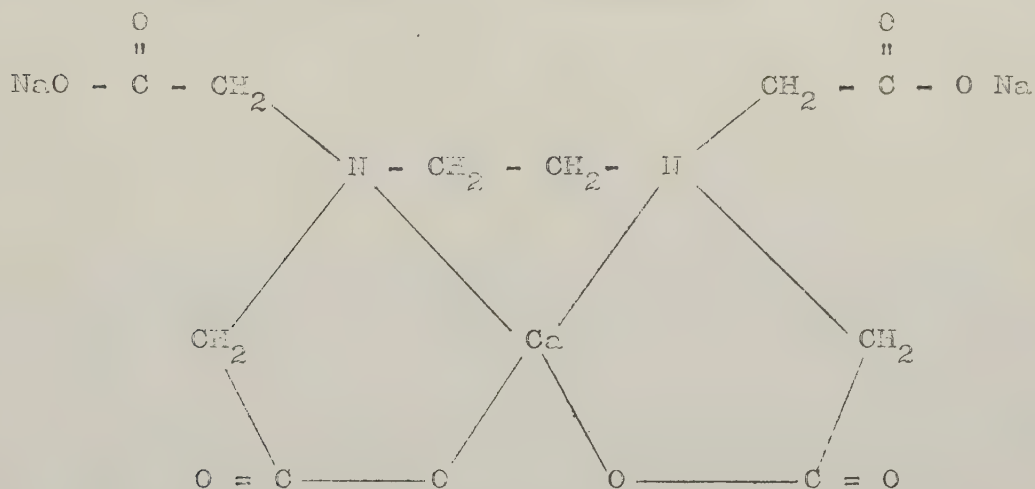
.../...

L'étendue d'action des chélateurs permet de nombreuses utilisations thérapeutiques.

Leur action polyvalente constitue, hélas, un danger : tout chélateur risquant en effet de provoquer la déperdition d'oligo-éléments importants (Ca, Zn, Cu). Le chélateur utilisé dans le service pour toutes nos observations est le calcitétracémate disodique :

EDTA Ca Na₂

La formule développée est la suivante :



Dangers de la chélation par l'EDTA

Les recherches faites principalement aux Etats-Unis et l'utilisation de l'EDTA tant en France qu'à l'étranger ont prouvé la maniabilité, l'excellente tolérance et la faible toxicité, dans l'ensemble, de ce produit.

Principaux dangers dus à l'EDTA

Ce sont tout d'abord des incidents mineurs et passagers

.../...

dans les heures qui suivent l'injection : Fièvre, myalgies, céphalées, nausées et vomissements.

Ces composés non calciques captent les ions calcium de l'organisme entraînant des états d'hypocalcémie parfois sévères : l'utilisation de composés calciques a pour is de parer à ces inconvénients.

Dangers rénaux de l'EDTA

Des expériences de FORDHAM ont montré que l'EDTA est excrété par le rein au moyen de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire de sorte que 95% à 98% du produit apparaît dans les urines en 6 heures.

- ROESCHLIN en 1957 attire l'attention sur l'action néphrotoxique de l'EDTA en publiant 3 cas de néphropathie mortelle par l'EDTA.
- WEINIG rapporte un cas mortel après 2 séries de perfusions quotidiennes de 3g d'EDTA.
- BRUGSCH en 1959 publie 4 néphropathies fatales.
- REUBEN en 1960 rapporte l'évolution fatale d'un saturnisme chronique accidentel chez un enfant de 12 mois ayant reçu 125mg/kg de poids et par jour d'EDTA.

Il est à noter que toutes ces observations présentent des exemples de surdosage manifeste :

- 4g/j IV dans le 1er cas
- 12g IV en 4 jours dans le second cas
- 12g IV en 6 jours dans le 3ème cas

- En 1961, LACHNIT constatait que les accidents rénaux

.../...



imputés à l'EDTA étaient dus à un surdosage beaucoup plus qu'à une hypersensibilité: le surdosage entraîne une fuite massive du plomb et du zinc. Le plomb et le zinc en quantité importante auraient une action néphrotoxique directe.

En règle, ne pas dépasser 2g/j. chez l'adulte et 20 à 30mg/kg de poids chez l'enfant. En respectant ces normes posologiques, il n'y a plus de complications rénales. L'hypothèse de diverses carences métalliques a été envisagée par plusieurs auteurs.

Divers métaux comme le fer, le manganèse, le cuivre, le zinc, le nickel peuvent être chélatés par les sels calciques. L'éventualité d'une carence en zinc a été soulevée par FERRY et SCHROEDER qui, à la suite des expériences de MILLER et de ses Collaborateurs sur le rat, ont constaté d'importantes déperditions de zinc chez les personnes traitées par l'EDTA.

FERRY et SCHROEDER ont publié dans "l'American Journal of Medicine" une observation intéressante sur quelques lésions buccales et cutanées provoquées par le traitement par l'EDTA calcique.

Cette observation est celle d'un malade présentant une néphrose lipoïdique.

Le traitement par l'EDTA calcique eut un effet spectaculaire sur la chute du cholestérol sanguin.

Dès la 1ère cure, au 6ème jour des injections d'EDTA, le malade ressentit des douleurs buccale et linguale. Au 7ème jour, des lésions érythémateuses et papuleuses

.../...

apparurent sur la face, le corps et les membres avec quelques ulcérations des muqueuses contiguës au niveau des nez, des yeux, du rectum. Le malade présenta une desquamation scrofulaire suivie d'une exsudation séreuse. Les lésions furent encore plus marquées après l'injection suivante, le lendemain.

Les injections d'EDTA furent alors arrêtées et il fut prescrit : riboflavine, nicotinamide, pyridoxine, et encore d'autres vitamines.

Les lésions s'atténuèrent et guérirent en 6 jours.

A ce moment, débuta la 2^e série d'injections d'EDTA; au 5^{ème} jour de cette seconde cure réapparurent des lésions muqueuses et cutanées avec ulcérations buccales et linguales.

Le traitement par les chélateurs fut interrompu et la vitaminothérapie fut poursuivie chez ce malade pendant deux mois.

En conclusion HENRY et SCHROEDER nous ont mis en évidence l'effet de l'EDTA calcique sur le cholestérol et nous ont décrit ces lésions muco-cutanées ressemblant à une avitaminose B observées chez ce même malade. Par ailleurs, HENRY et SCHROEDER ont étudié l'excrétion rénale de 11 métaux sanguins par la méthode spectrographique avant, pendant et après l'administration de l'EDTA calcique; en particulier, ils ont constaté que l'élimination urinaire du zinc avait au moins sexuplée.

.../...

Notre but est d'envisager l'étude comparative de l'efficacité d'un traitement par le plomb, du zinc et du cuivre au cours des cures de détoxication réalisées avec l'EDTA calcique. Ces cures se font selon les modalités différentes justifiées par la recherche d'une perte de travail minimale pour les salariés.

Les divers modes de traitement réalisés dans le service sont les suivants :

Traitement des malades hospitalisés

Actuellement deux injections intra-veineuses quotidiennes (0,500g d'EDTA calcique dilué dans 10cc de sérum glucosé injecté lente ment matin et soir) et remplacé les perfusions d'EDTA calcique (1g/jour dilué dans 250 ml de solution glucosée isotonique). Ces injections sont répétées cinq jours de suite et constituent une cure. Chaque intoxiqué subit en principe trois cures séparées par des intervalles de repos de une semaine.

La durée du traitement s'étale donc sur 20 jours et chaque sujet reçoit 15g d'EDTA calcique.

Traitement ambulatoire

Les malades sont suivis à la consultation. Ils refusent l'hospitalisation. Ils sont traités en externe dans le service. Les injections intra-veineuses lentes au rythme de 3 injections par semaine : 1 injection tous les 2 jours, 0,5g par injection d'une ampoule diluée dans 10 ml de sérum physiologique sont répétées pendant 1 ou 2 ou 3 mois suivant les résultats de la plombémie provoquée.

.../...

Traitement à domicile

Ce traitement n'est envisagé que lorsque les 2 autres modes de traitement ne sont pas acceptés par les malades :

- 1) chaque intoxiqué absorbe par os six comprimés de 0,25g par jour de calcitriol/tracélate ou 3 jours d'une semaine séparées par une semaine de repos.

Le traitement dure 5 semaines

- 2) chaque intoxiqué reçoit 4 comprimés de 0,25g par jour une semaine sur deux pendant trois mois.

La dose totale administrée est d'environ 40g d'EDTA calcique.

.../...

OBSERVATIONS DES MALADES HOSPITALISES

Nous avons pu suivre de très près l'effet biologique du traitement I.V. en particulier nous avons pu faire des épreuves quotidiennes de plomburie provoquée.

Observation n°1

M. OLERO

employé dans une fabrique d'accumulateurs au plomb depuis 1955.

Hospitalisé dans le service du 9.3.68 au 6.4.68

Ce sujet présente des crises douloureuses abdominales évidentes, suivies de diarrhées profuses.

Au point de vue neurologique, on note des signes de paralysie radiale bilatérale à prédominance droite avec une amyotrophie de la face dorsale des avant-bras et une diminution de la force musculaire des extenseurs - pas de troubles de la sensibilité - par ailleurs gingivite avec liseré de Burton.

Biologiquement : à l'entrée le 9.3.68

MFS - GR : 4 320 000/mm³
avec 11% d'érythrocytes ponctuées

GB : 5 500/mm³
avec 63% de poly neutrophiles

Bilan rénal : azotémie 0,75 g/l
clearance de la créatine 65 ml/min

ML : normaux
pas de protéinurie

P.S.P. après 15' : 30% - après 70' : 30%
Élimination totale : 60%

Plombémie : dans le sang total 0,74 mg %

Zinc sérique : 1,06 mg %

Cuivre sérique : 1,25 mg %

Acide Δ amino-lévulinique : 9,20 mg/l

porphobilinogène : 3,15 mg/l

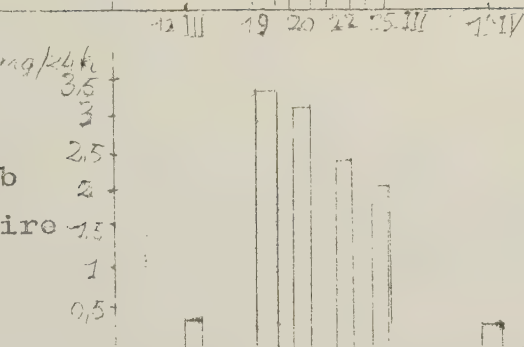
coproporphyrine : 1,2 mg/l

uroporphyrine : néant

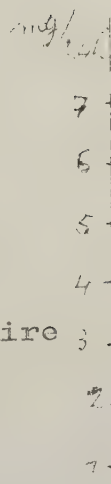
.../...

IV. 19
EDTA 0.5g

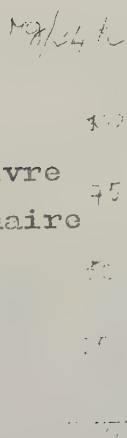
mg/24h
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
Plomb
urinaire



Zinc
urinaire



Cuivre
urinaire



Observation II

Mr RIBB..... Ali - 59 ans

Hospitalisation du 10.4.68 au 12.6.68

Travaille depuis 11 ans dans une usine d'accumulateurs et a été en contact direct avec le plomb. A l'occasion des visites de médecine du Travail, il n'a jamais été découvert d'élévations ponctuelles. Ce malade n'a pas de symptomatologie digestive évocatrice du saturnisme.

En février 68, il est noté :

- une hypertension artérielle 21,5 - 12
- une att inte neurologique périphérique des membres inférieurs et supérieurs
- une plombémie élevée

Une épreuve de plomburie provoquée par EDTA anormale
Cette hypertension artérielle est accompagnée de signes d'insuffisance rénale :

urée sanguine :	1,70 g/l
créatinine sérique :	19 mg/l
clearance de l'urée :	23 ml/min
clearance de la créatinine :	53 ml/min
protéinurie faible :	0,50g/24h
leucocyturie :	25 000 leucocytes/minute
hématurie :	52 500 érythrocytes/minute

La ponction biopsie rénale conclut à une néphropathie interstitielle chronique très sévère. Quelle est la participation de l'intoxication saturnine dans cette néphropathie ?

Bilan du saturnisme à l'entrée dans le service :

le 17.4.68 acide Δ-amino lévulinique : 12,4 mg/l
coproporphyrines : 0,065 mg/l

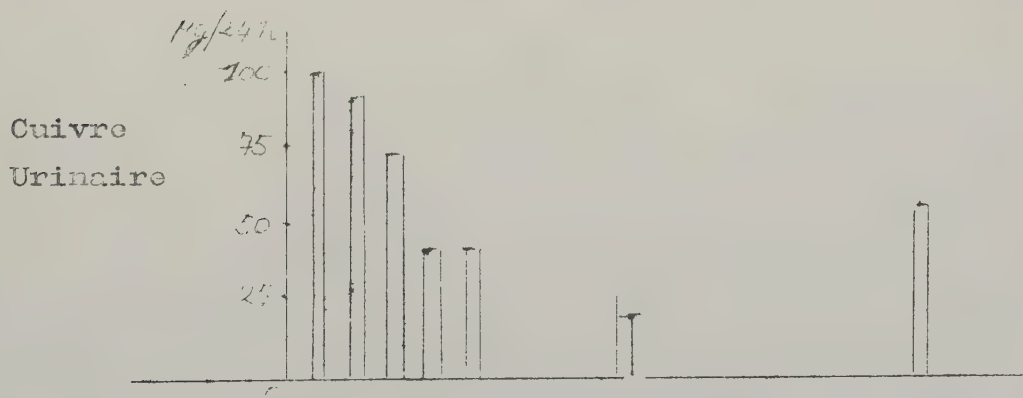
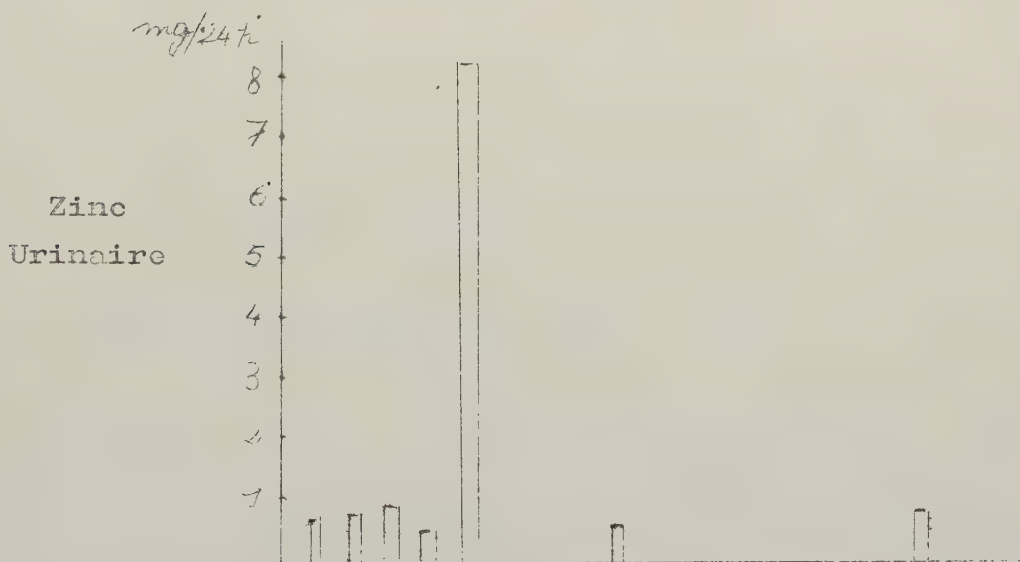
le 22.4.68 plomb sérique 0,70 mg %
zinc sérique 1,26 mg %
cuivre sérique 1,35 mg %

Etude de la plomburie et de la métallurie du zinc et du cuivre

Après traitement par l'EDTA, le 8 mai 1968 nous avons :

plomb dans le sang total 0,51 mg %
zinc sérique 0,85 mg %
cuivre sérique 1,10 mg %

.../...



Le 4 juin: le taux de zinc sérique est 0,84 mg %
 le cuivre sérique à 1,07 mg %
 la calcémie 96 mg %

.../...

Observation III

EFAR Alain - 21 ans

Intoxication hydrique accidentelle

Admis le 7 septembre pour syndrome douloureux subaigu.
Les examens sanguins mettent en évidence une anémie

GR : 3 050 000 avec 46% d'érythrocytes ponctués

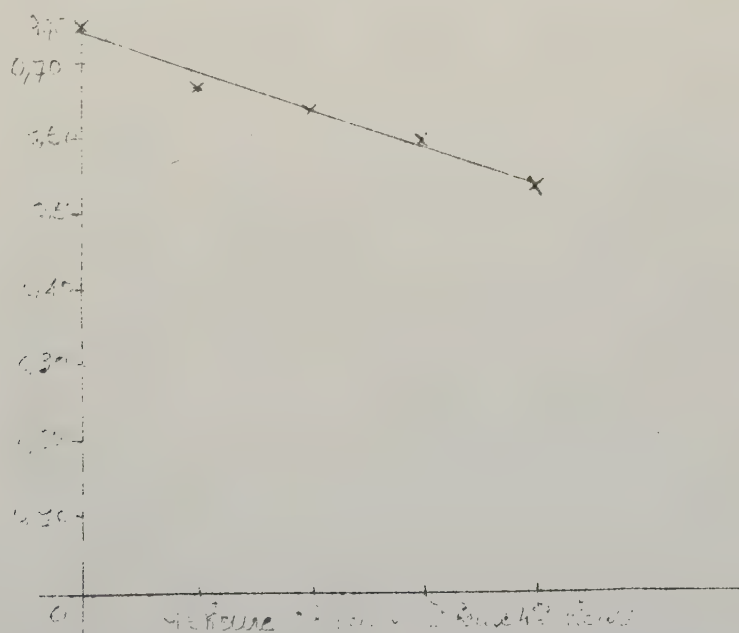
Le 9 septembre 1960 :

Hémoglobine dans le sang total: 0,75 mg %
zinc sérique : 1,12 mg %
cuivre sérique : 0,95 mg %

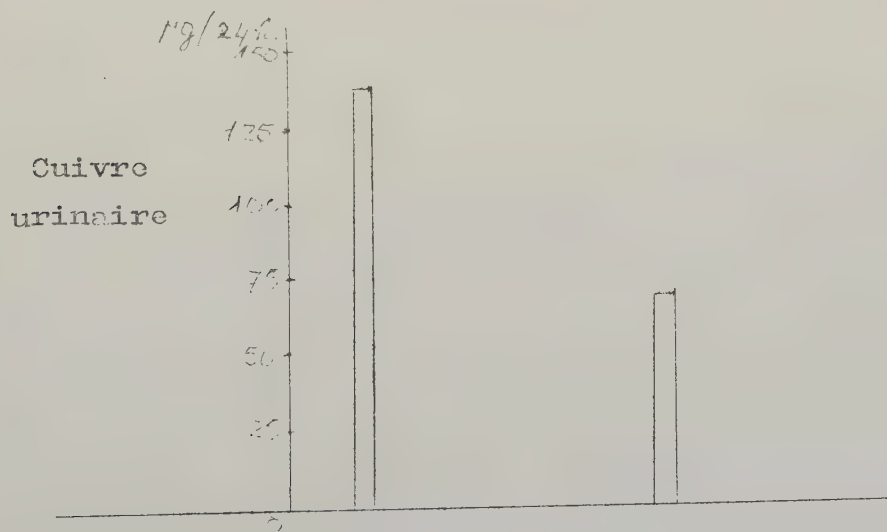
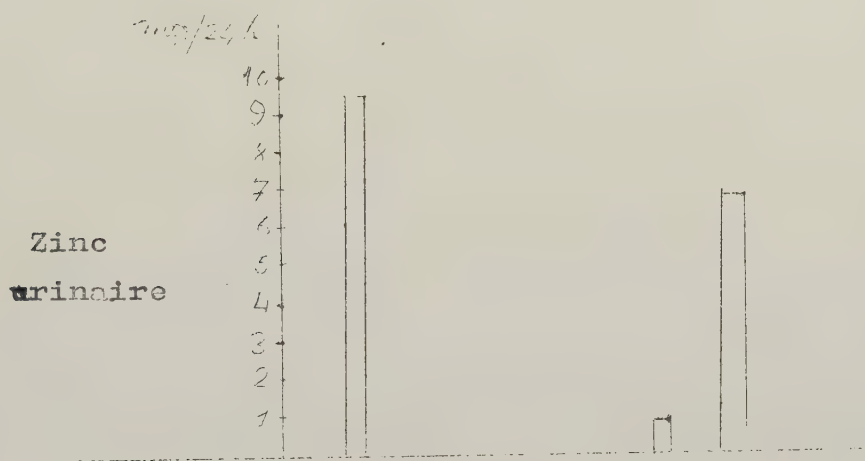
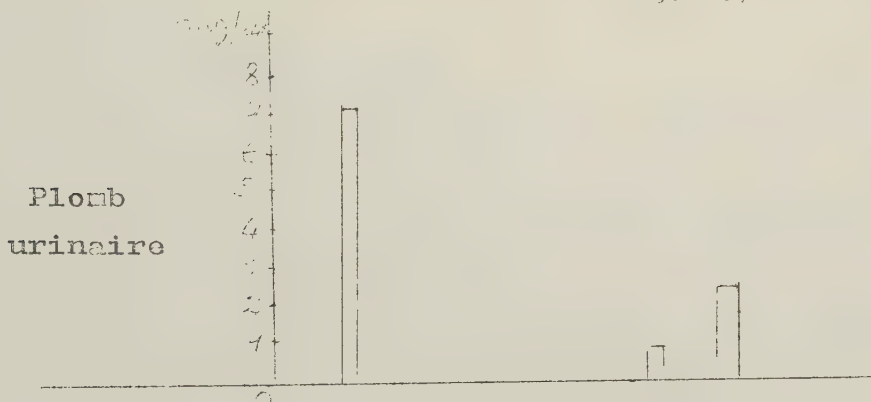
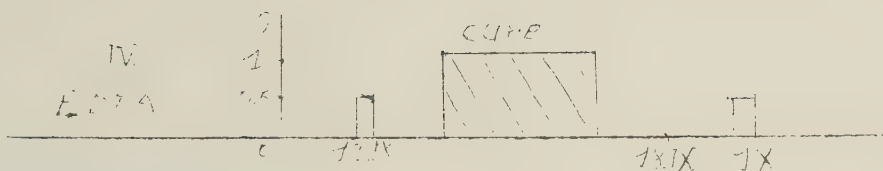
Examen des urines :

Acide amino lévulinique	80 mg/l
porphobilinogène :	5,6 mg/l
coproporphyrine :	1,65mg/l
<u>porphyrines sanguines</u>	
protoporphyrine	0,11 mg %
coproporphyrine	0,036mg %

Il a été fait un dosage du plomb dans le sang total au cours de la plomburie provoquée.



Etude de la plomburie provoquée et de l'élimination urinaire de zinc et de cuivre



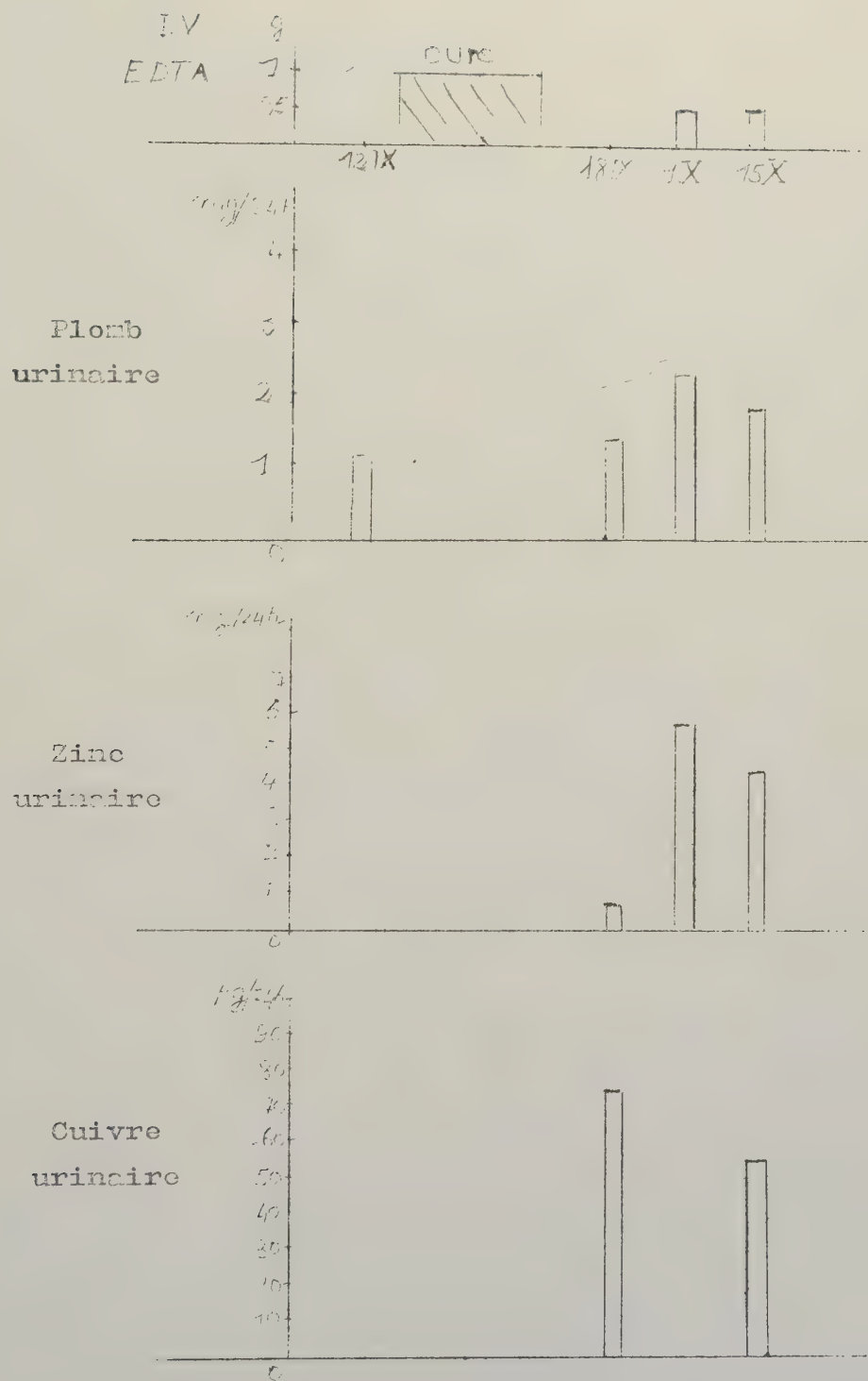
Observation IV

M. S. - 50 ans

hospitalisé pour ostéïmie, anémie, douleurs abdominales
du 10.9.68 au 10.9.68

A son entrée on constate une anémie à 3 700 000 GR avec
17% d'érythrocytes ponctués.

le 11.9.68 : plo b dans le sang total : 0,04 mg %
zinc sérique : 1.15 mg %
cuivre sérique : 1,68 mg %



Etude de la métallurie spontanée et provoquée.

Observation V

M. Ivan - 55 ans

hospitalisation du 24.5.68 au 7.6.68
et du 17.6.68 au 22.6.68

Contraindre sous une usine d'accumulateurs au plomb depuis
35 ans. Rentre dans le service pour un bilan de saturnisme.

A l'entrée : NFS : GR 4 160 000

avec rares hématies ponctuées

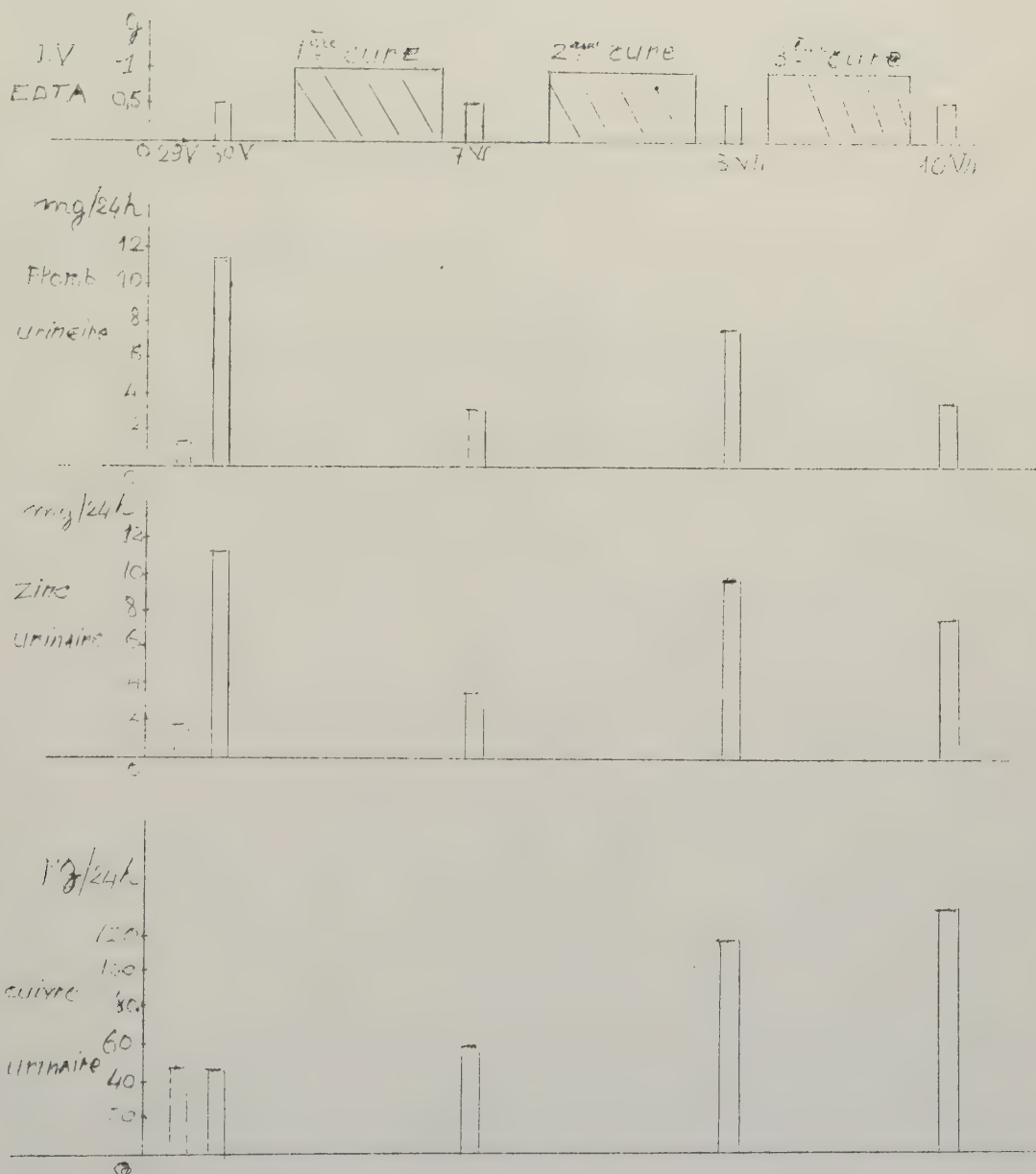
urée sanguine : 0,45 g %

ECr : après 15' élimination 20%

après 70' - 30%

Élimination totale 50%

Etude de la plomburie et de la métallurie du zinc et
du cuivre :



Dossiers des malades traités en ambulatorio
à la consultation.

Observation VI

Mr BL soudeur à l'étain

Hospitalisé en 1965 pour intoxication saturnine.

Reconnu atteint de néphrite saturnine en 1965. Il reprit un travail de tôleux le 17.2.68. Vu à la consultation:

- pas de troubles digestifs
- pas de liseré de Burton
- pas de polymyosite

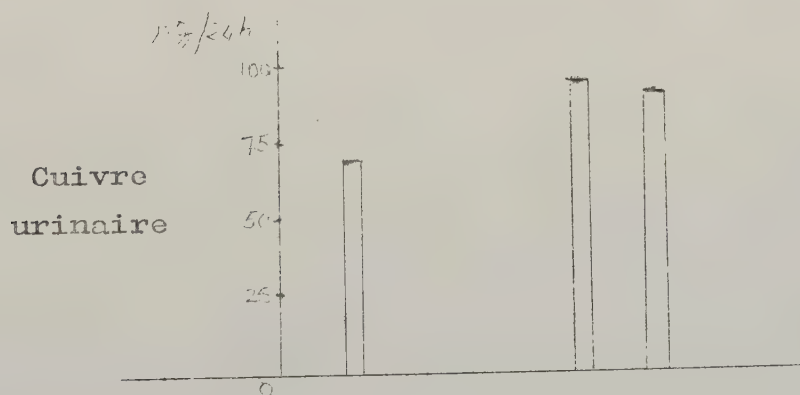
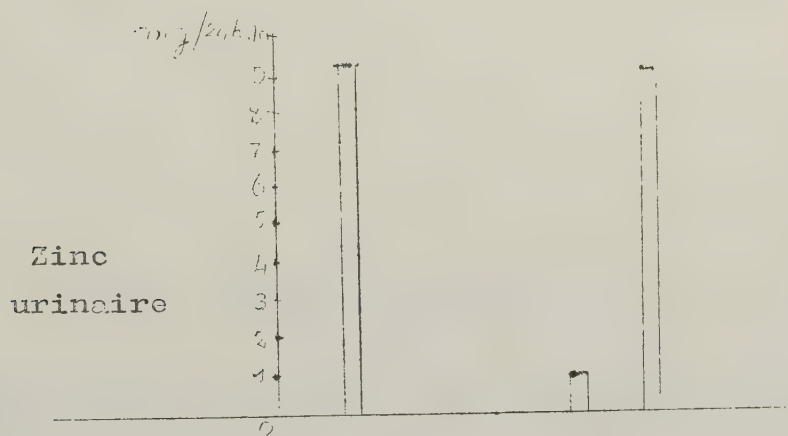
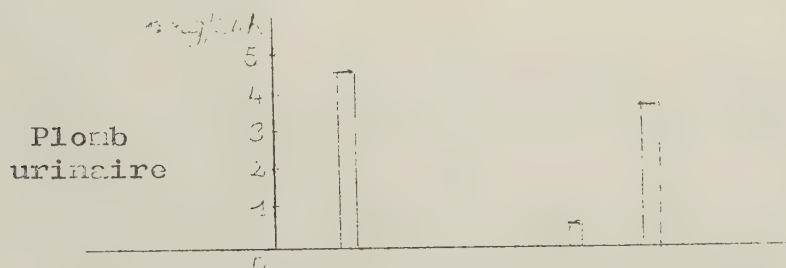
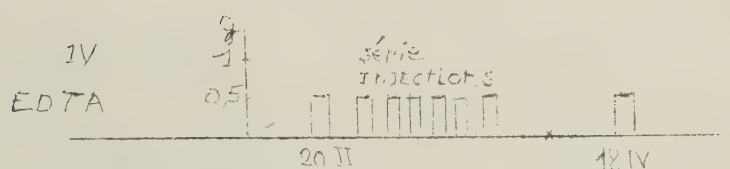
Examens paracliniques

urée : 0,60 g %

acide urique: 60 mg %

clearance de la créatinine: résultat sensible ont

Nomb dans le sang total : 0,73 ^{mg} _g %



Après les résultats de la plomburie provoquée du 18.4 le traitement doit être repris.

Observation VIIMr Bi

artisan serrurier; travail fréquent au contact du miniu.
(pistolet).

Ce malade a subi, début février 1968, une opération chirurgicale pour crise douloureuse abdominale. Les chirurgiens n'ont rien trouvé à l'intervention.

Les examens paracliniques sont alors pratiqués :

NFS : anémie hypochrome : 3 610 000 GR

hémoglobine: 68%

poikilocytose et anisocytose

pas d'hématies ponctuées

Clinique : pas de polynévrite

pas de paralysie pseudo radiale

pas de liseré de Burton

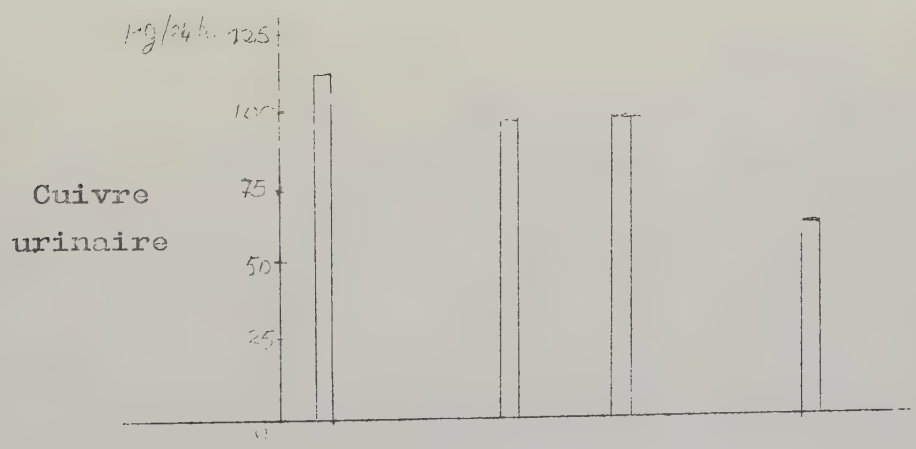
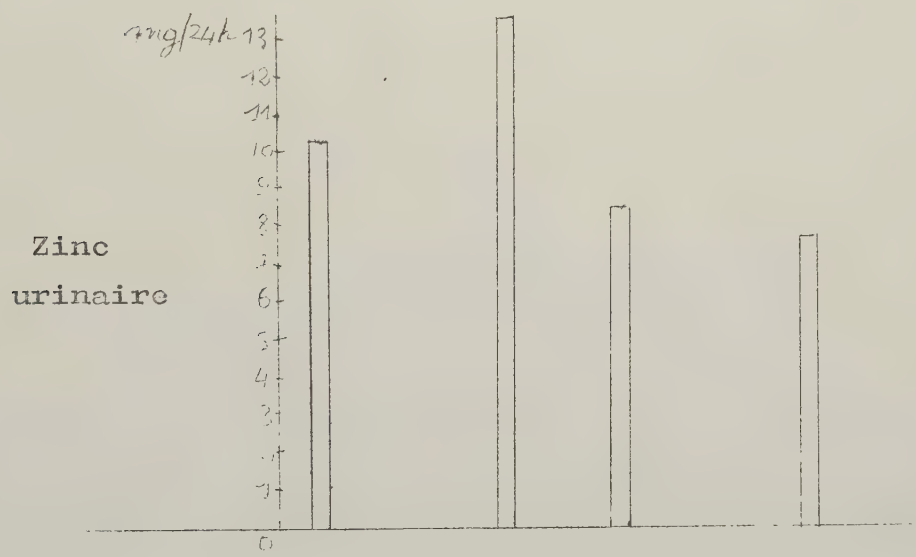
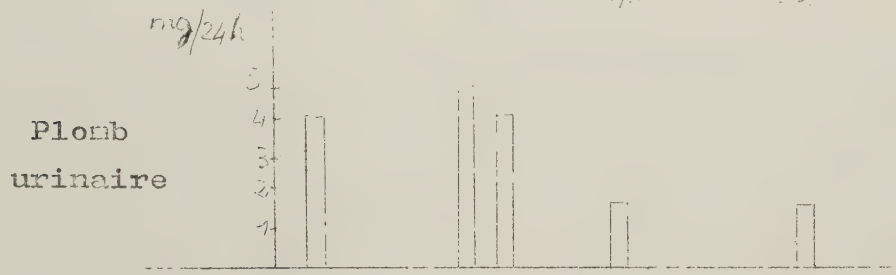
Dosage du plomb dans le sang total : 0,99 mg‰

zinc plasmatique 1,280 ng‰

cuivre plasmatique 1,260 ng‰

Les épreuves de plouburie provoquée donnent les résultats suivants avant, pendant et après le traitement par l'LETA calcique :

.../...



Observations VIII et IX

Famille Dag.....

Monsieur et Madame Dag.... ont été victimes d'une intoxication par le plomb pendant leurs vacances au Portugal, ainsi que deux amis qui vivaient avec eux. Ils ont présenté des coliques de plomb qui ont nécessité leur hospitalisation au Portugal où ils ont été traités pour "hépatite".

En rentrant en France, ils ont été adressés à la consultation.

Le 18.9.1967, Monsieur Dag est vu à la consultation.

Les examens paracliniques pratiqués mettent en évidence l'imprégnation saturnine :

Anémie avec 29% hématies ponctuées
plombémie : 0,85 mg/l

Acide Δ-amino lévulinique : 27,6 mg/l

coproporphyrines : 2,673 mg/l

Madame Dag consulte le 18.9.67.

Les examens paracliniques mettent en évidence une légère imprégnation saturnine :

plombémie : 0,46 mg/l

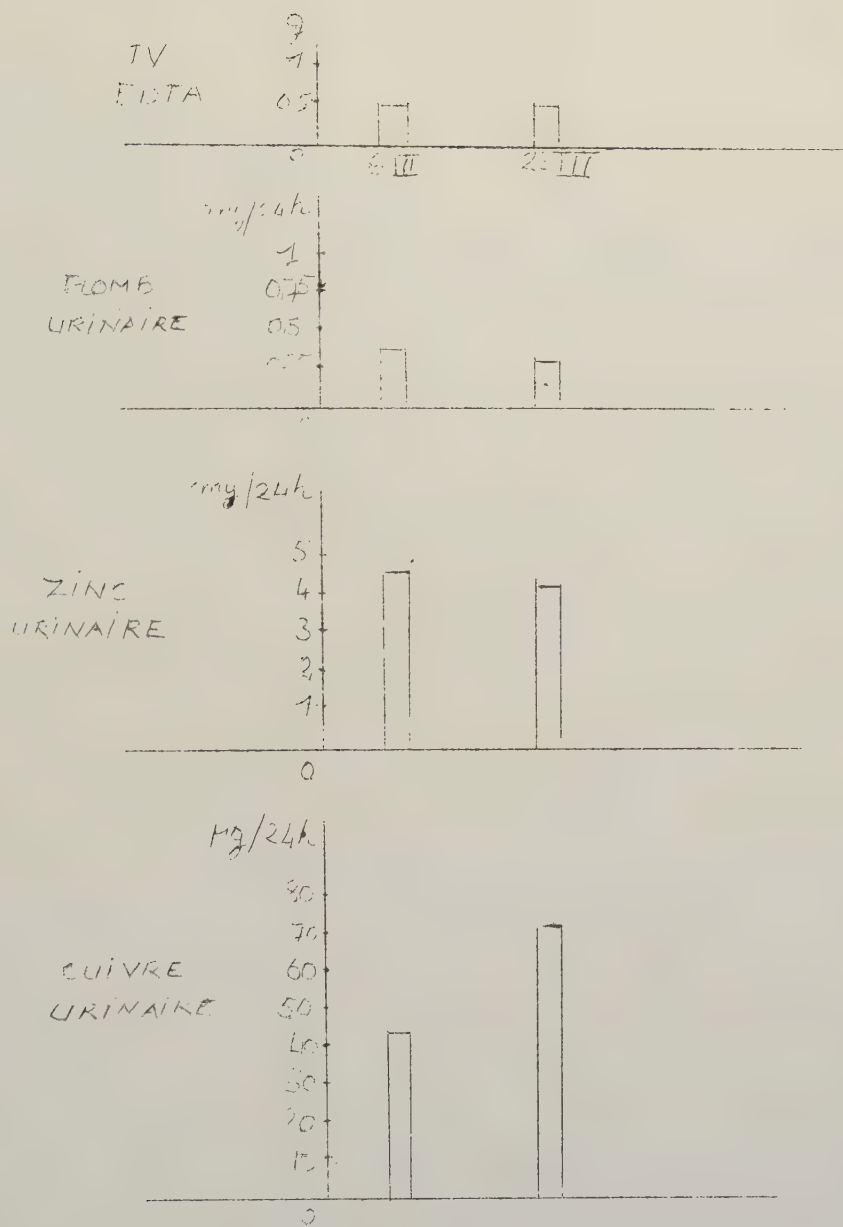
La plomburie provoquée est de 1,77 mg/l

La patiente revient le 3.3.1968 pour un contrôle.

La plombémie dans le sang total est alors de 0,35 mg %

Les épreuves de plomburie provoquée avec étude de l'élimination urinaire du zinc et du cuivre sont pratiquées.

.../...



Observation IX

Observation X

Monsieur Lap

Exposition professionnelle au plomb.

A été hospitalisé en 1965 pour saturnisme. (Excréments sanguins ont été caractéristiques d'imprégnation saturnine), avec crises douloureuses abdominales.

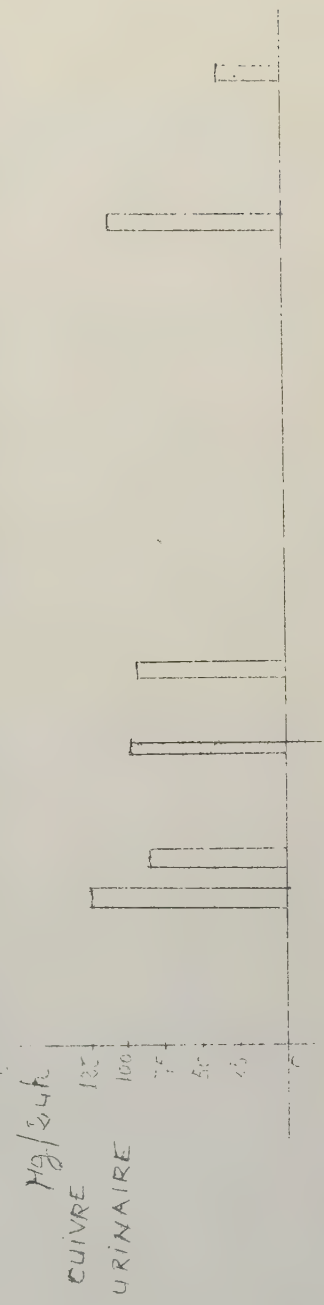
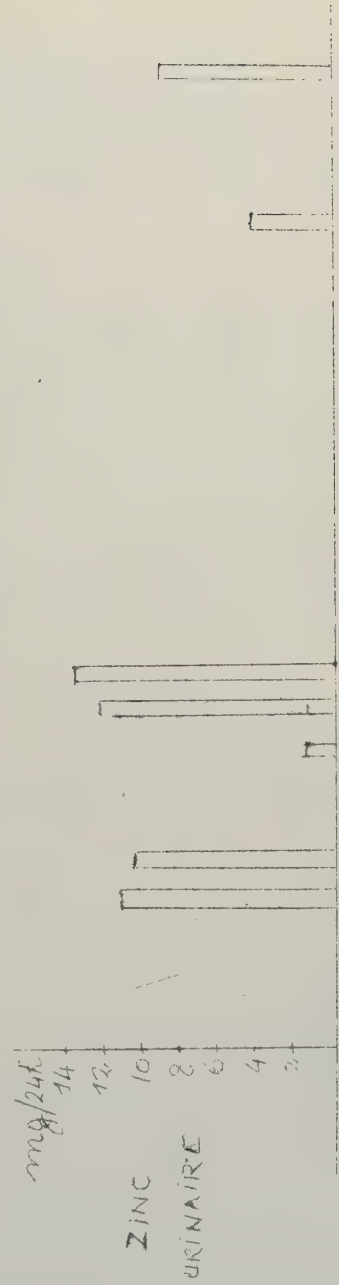
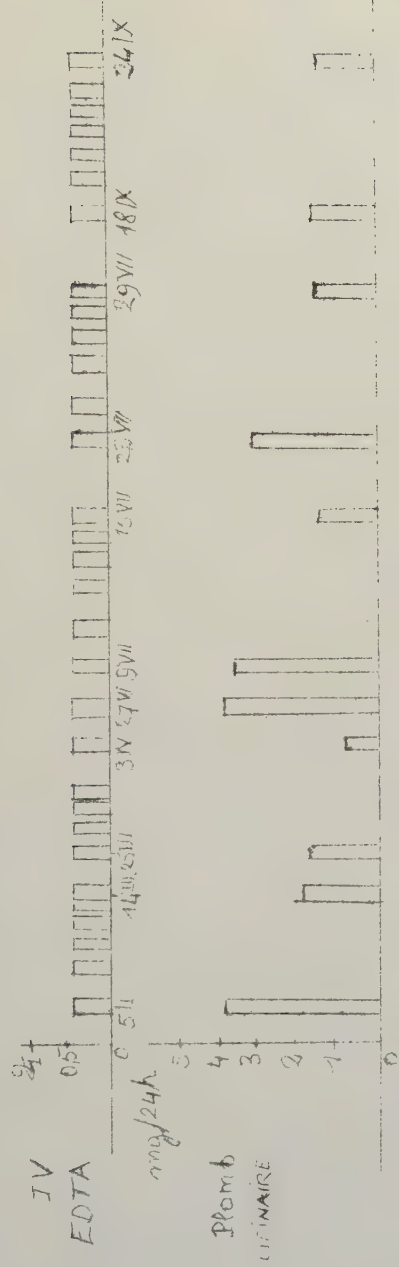
Ce malade revient le 3.2.1968 pour un bilan.

Il présente :

- une hypertension artérielle à 23-11
- une protéinurie à 95 mg
- clearance de la créatinine 77 ml

Nous allons faire pratiquer des épreuves de plomburie provoquée avant, pendant et après le traitement par EDTA, par voie intra-veineuse.

.../...



Observation XI

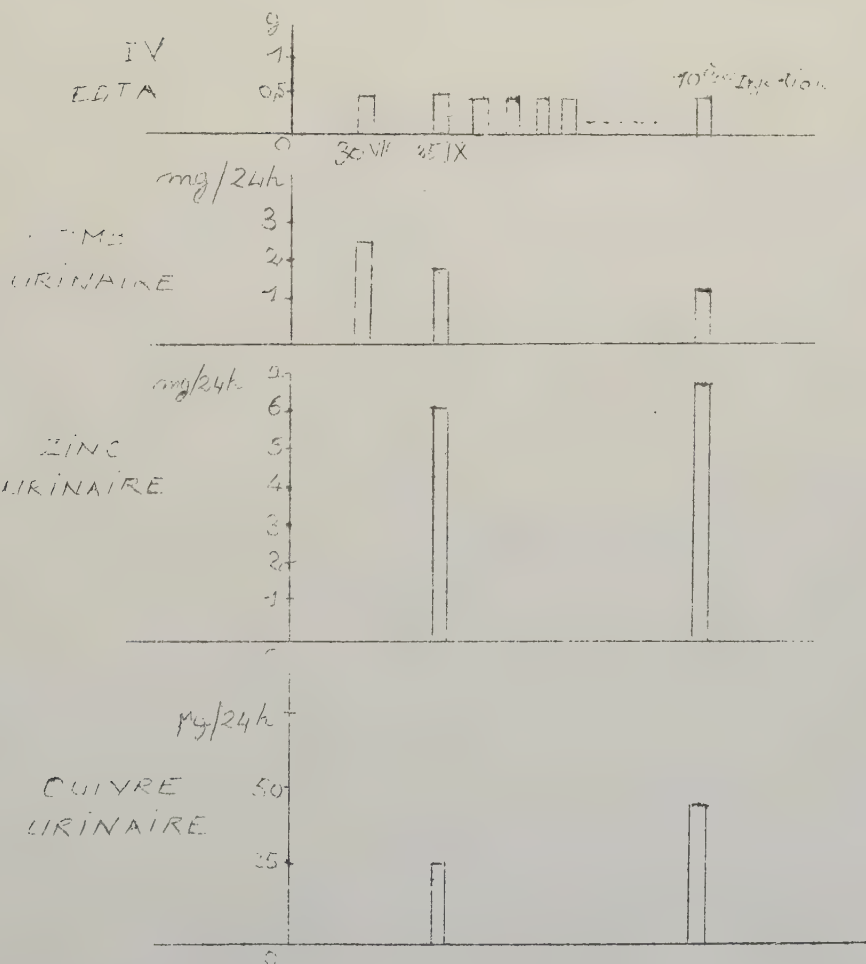
Antécédents

manipule le plomb pour imprégner les lettres repérées sur les films radiologiques depuis 1960.

Cette ouvrière vient à la consultation après un épisode de colique de plomb. Au point de vue clinique, elle présente un liseré de Burton.TA 15-9

Les examens paracliniques :

NFS ; GR 3 700 000 pas d'hématies ponctuées
urée 0,58 g/l
plombémie 0,9 ng/l
clearance de la créatinine 74 ml



.../...

Observation XIII

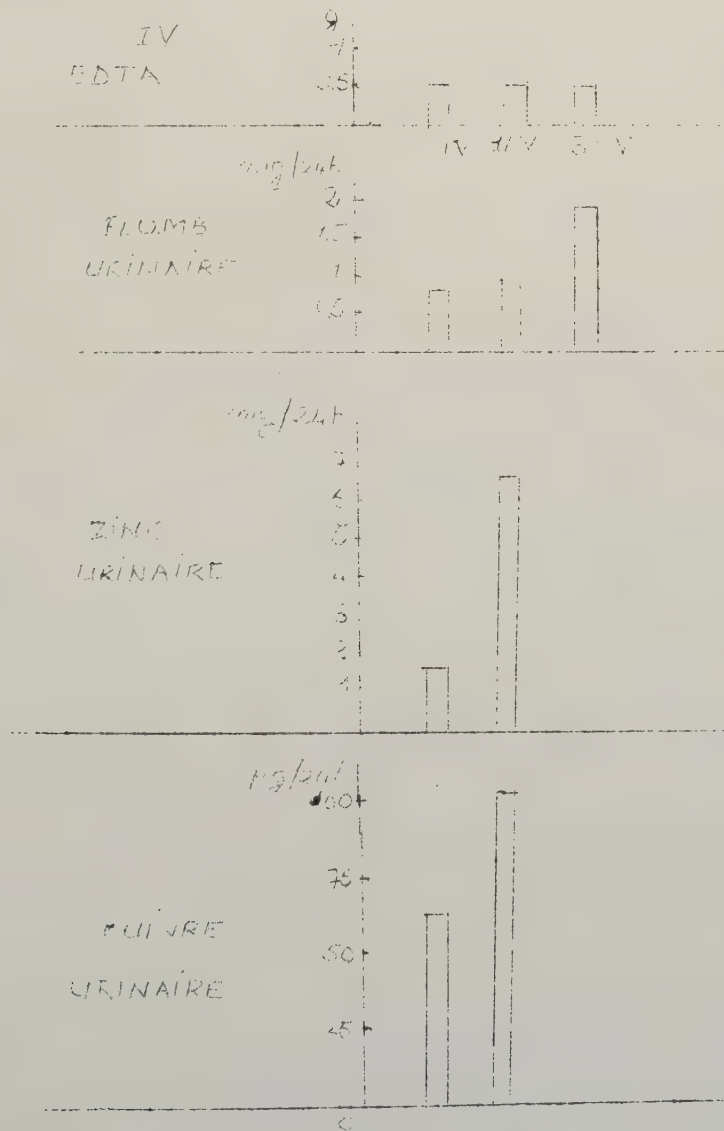
Monsieur SO

Exposé depuis 1966 au risque saturnin. Act adressé à la consultation pour des contrôles de la plumburie.

Examens sanguins :

Plomb dans le sang total	0,66 $\mu\text{g}/\%$
zinc sérique	1,12 $\mu\text{g}/\%$
cuivre sérique	1 $\mu\text{g}/\%$

Des plomburies provoquées pratiquées ont donné les résultats suivants :



.../...

Observation XIII

Monsieur PR

Malade traité par voie buccale.

Est exposé au plomb depuis 1961. Il fut hospitalisé en 1965 pour imprégnation saturnine.

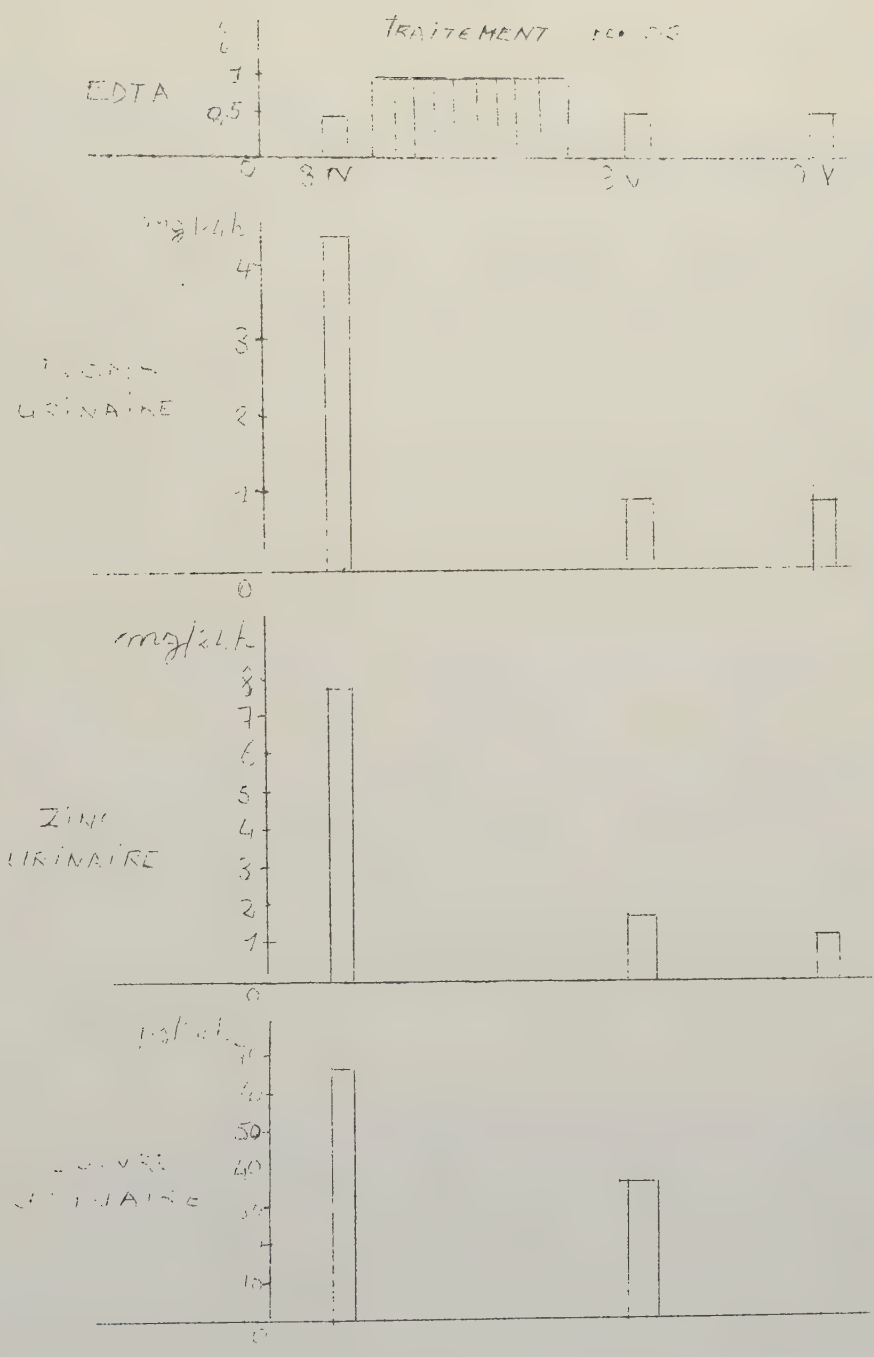
Il est revu à la consultation début avril 1968.

Les examens paracliniques donnent les indications suivantes:

- Acide Δ-amino lévulinique 8,4 mg/l
- porphyrines urinaires 0,290 µg/l
- urée 0,50 g/l

Les résultats des épreuves de plomburie provoquée avant, pendant et après traitement par les chélateurs sont les suivants :

.../...



C O N C L U S I O N S

Nous avons suivi dans le service l'élimination urinaire du plomb, du zinc et du cuivre au cours du traitement par l'EDTA calcique. Nous savons que beaucoup d'autres métaux présents dans l'organisme à l'état de traces peuvent être chélatés : manganèse, calcium, chrome....

Dans nos observations, nous n'avons eu aucun incident et aucun trouble particulier à signaler imputable au traitement.

Les études comparées des métalluries spontanées et des métalluries provoquées nous ont permis les constatations suivantes :

- l'élimination du plomb et du zinc est très accrue par les injections d'EDTA.
- l'élimination urinaire du cuivre est plus variable dans certains cas, même l'élimination du cuivre, après chélateur, est inférieure à la cuprurie spontanée.
- l'élimination du zinc nous paraît proportionnelle à l'élimination du plomb.
Ainsi, plus l'imprégnation saturnine est importante, donc plus le malade a une plomburie élevée plus il élimine de zinc.

Dans la plupart de nos observations, le taux de la zingurie est proportionnel au taux de la plomburie dans les métalluries provoquées.

Par exemple, dans une observation la plomburie s'élève à 5mg/24 heures, parallèlement le zinc urinaire s'élève à 8 mg/24 heures.

.../...

Comme FERRY et SCHROEDER, nous constatons donc que l'élimination du zinc est donc multipliée par 7 ou 8 après une injection d'EDTA calcique. Il en est certainement ainsi avec d'autres oligo-éléments; cependant l'élimination du cuivre nous semble peu influencée par l'injection de ce chélateur.

Nous avons suivi les taux du zinc sanguin dans plusieurs observations:

- dans l'observation II le zinc sérique avant le traitement est de 1,26 mg ‰; après 1 mois de traitement chélateur : zinc sérique = 0,85 mg ‰

Nous voyons donc qu'il y a une baisse importante du zinc sérique.

Le cuivre sérique varie peu : il passe de 1,25 mg ‰ à 1,10 mg ‰.

Dans le cas du traitement chélateur par voie buccale, nous constatons que l'élimination du zinc au cours du traitement est moins importante que dans le cas du traitement par injection intra-veineuse.

Récapitulons les résultats des plombémies, zinc sériques et cuprémies de nos observations :

.../...

Plombémie sang total mg ‰	zinc sérique mg ‰	cuiivre sérique mg ‰
0,74	1,06	1,25
0,70	1,26	1,35
0,75	1,12	0,95
0,84	1,15	1,68
0,73	.	
0,99	1,28	1,26
0,85		
0,46		
0,9		
0,68	1,12	1

Dans l'observation III, nous avons fait une étude de la variation de la plombémie au cours d'une plomburie provoquée.

Les prélèvements sont effectués toutes les heures pendant les 5 premières heures suivant une injection d'EDTA calcique : nous constatons que la plombémie diminue régulièrement en fonction du temps :

Pb mg‰ 0,75 → 0,66 → 0,63 → 0,60 → 0,54

.../...

Récapitulons les résultats des différentes plomburies avant, pendant et après le traitement par les chélateurs.

Observation I

Les plomburies sont quotidiennes pendant une cure (I.V. de 0,5 g/jour). Le plomb est éliminé de façon régulièrement décroissante :

Pb mg/24 heures = 3,34 — 3,15 — 2,45 — 2,06

L'élimination du zinc oscille entre 6 et 7 mg/24 heures.

Observation III

La plomburie passe de 7,13 mg/24 heures à 0,63 mg/24h. après une cure (dose 1g d'EDTA pendant 5 jours). Après une semaine de repos la plomburie est remontée à 2,33 mg/24 heures.

Observation V

La plomburie passe de 11,47 mg/24h. —> 2,18 mg/24h. après une cure (1g I.V. pendant 5 jours).

puis la plomburie remonte à 7,65 pour redescendre à 3,45 après la 2ème cure.

L'élimination du zinc est parallèle à l'élimination du plomb. Ce zinc urinaire passe de

11,15 —> 2,95 mg/24 heures

puis de

9,85 —> 7,87 mg/24 heures

.../...

Observation VI

Traitement ambulatoire : série d'injections intra-veineuses de 0,5g d'EDTA calcique.

Pb				Zn		
mg/24h.	4,40	→	0,43	mg/24h.	9,05	→ 0,80
	3,57				9	

Observation VII

Traitement ambulatoire : I.V. de 0,5g d'EDTA

Pb mg/24h.	3,94	→	4,85
	4,06	→	1,70
			1,87

Observation VIII

I.V. de 0,5g d'EDTA

Pb mg/24h.	1,57	→	1,70
	1,05		

Observation X

I.V. de 0,5g d'EDTA

Pb			Zn	
mg/24h.	3,96	→	1,92	11,20
	1,90	→	0,91	
	3,85	→	3,65	10,79 → 1,44
	1,33	→	3,09	12,05 → 13,55

Observation XI

I.V. de 0,5g d'EDTA

Plomburie :	1,85	→	1,24 mg/24h.
Zinc			
urinaire :	6,10	→	6,80 mg/24h

Observation XIII

Traitement par os : 1g/jour

Plomburie .

Pb mg/24h. 4,39 $\longrightarrow$ 0,96 Zn mg/24h. 7,81 $\longrightarrow$ 1,75

Dans toutes nos observations, nous constatons que l'élimination urinaire du zinc est parallèle à l'élimination du plomb.

La plomburie baisse fortement après la cure, puis remonte sensiblement après la période de repos.

Les cas III, IV et V ont reçu des cures d'EDTA à la dose de 1g par jour.

Les autres malades ont eu des cures à la dose de 0,500g d'EDTA en I.V. (excepté le cas n°XIII traité par os).

Les résultats obtenus ne peuvent guère nous permettre de conclure quant à la plus grande efficacité et à la plus grande rapidité du traitement à la dose de 1g. Les résultats dépendent de l'importance de l'imprégnation.

Dans l'ensemble, les traitements prescrits n'ont pas été de très longue durée; pour la plupart de nos cas, deux ou trois cures d'injections I.V. ont été suffisantes pour ramener le chiffre de la plomburie dans des limites à peu près normales.

Les traitements prolongés pourraient en effet entraîner des carences métalliques plus importantes génératrices de troubles graves: PERRY et SCHROEDER ont décrit un cas de lésions cutanées et muqueuses au cours d'un traitement par les chélateurs. Nous ne connaissons pas d'autres cas décrits.

.../...

Les nombreux cas de néphropathies rénales guéries se sont tous résolus en cas de surdosage manifeste et ne le traitent pas.

En règle, il ne faut pas dépasser les doses suivantes :

2g/jour d'EDTA calcique chez l'adulte

20 à 30 mg/kg/jour chez l'enfant

Nous savons que les cas d'insuffisance rénale ne sont pas une contre-indication au traitement par les chélateurs et que leur découverte obligera si possible à réduire les doses injectées à 0,5g d'EDTA par jour.

Dans ces conditions, les études faites dans le service, rapprochées de publications assez nombreuses, aboutissent à des conclusions assez claires :

L'EDTA calcique est un chélateur efficace, bien toléré et d'une toxicité faible dans l'ensemble. Il est indiscutable qu'il engendre une élimination urinaire très importante d'oligo-éléments de l'organisme: cette néphrotoxicité ne devra être trop prolongée; il faudra donc éviter les traitements de longue durée et espacer largement les séries de cures d'EDTA calcique en cas de rechute ou d'imprégnation importante.

Peut-être pourrions-nous envisager l'association aux traitements par les chélateurs une thérapeutique comportant les principaux oligo-éléments ?

B I B L I O G R A P H I E

-1-

ALBAHARY (C.) TRUHAUT (R.) et BOUDENE (C.) - Saturnisme et détoxication par le versenate de calcium. Nouvelles observations. A.M.P. 1957. 18-I 40-46.

ALBAHARY (C.) TRUHAUT (R.) et BOUDENE (C.) - Dépistage du saturnisme par test de la plomburie provoquée par le versenate de calcium disodique. Arch. Mal. Prof. 1958 -19 n°II 121-131.

AMBANILLI (U.) et SALVI (G.) - Azione comparata della beta mercapto étilamina et del sale disodico calcico dell acido étilen diamino tetracetico sulla intossicazione sperimentale da piombo tetractile. Folia Medica 1957 - 40.5. 350.373

BALEI et GIUBILEO (M.) - Azotémie chez les ouvriers atteints saturnisme. Medicina del Lavoro. T.44 - P. 420. 1953.

BATSKOR I., KOVACS et PASCERI (I.) - Die wirksamkeit der Ca EDTA. Behandlung in der prophylaxe von Blievergiftungen - Zentrablatt für Arbeitsme dizin und Arbeitschutz. II - N°11.1961 - P. 261-264

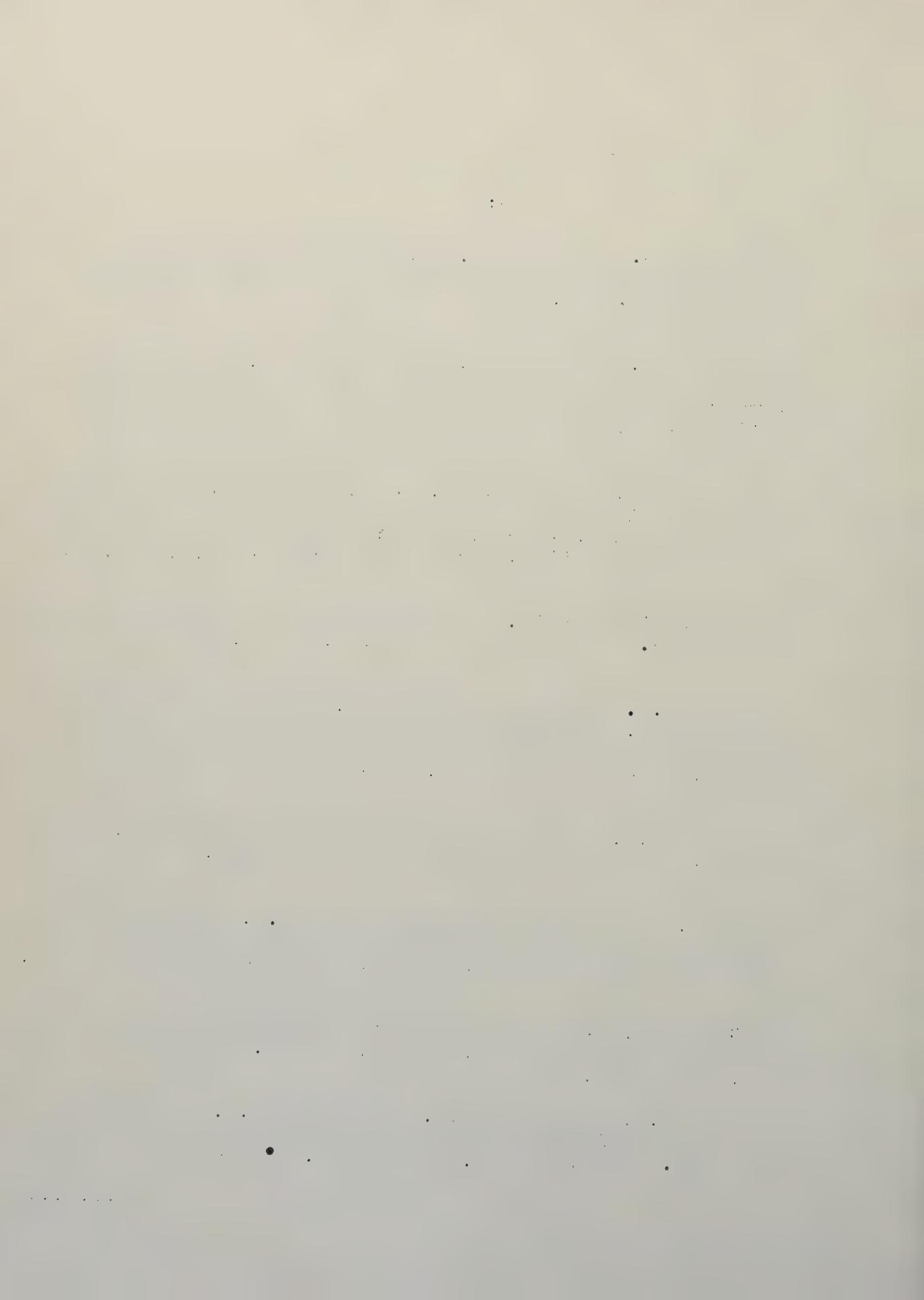
BELKNAP (E.L.) EDTA in treatment of lead poisoning. Indust. Med. XXI - pages 305-306. Juin 1952.

BELL (R.F.) GILLILANO (S.C.) BOLANE (R.S.) and SULLIVAN (B.R.) - Effect of oral edathanil calcium disodium in urinary and fecallead excretion. Indust. Health - 1953 - 13 - 366.

BRUGSH (H.G.) - Fatal nephropathy during Edathanil therapy in lead poisoning. Arch. Indust. Health, XX pages 285 - 292. Oct. 1959.

BRUGSH (H.G.) COLOMBO (N.I.) PAGNOTTO (L.D.) - Chelation by calcium trisodium pentetate in workers exposed to lead. New Engl. Journ. of Med. 1965 - 272. N°19 - 993-996.

.../...



CANTAROW et TRUMPER Max. - Lead Poisoning - 1944

CHIADO P. et LAFUMA J. - Toxicité aiguë des chélateurs thérapeutiques dans l'industrie nucléaire.

CHILSON (J.J.) et HARRISON (H.B.) - The treatment of acute lead encephalopathy in children. Pediatrics XIX - P.2 - Janv. 1957.

CHILSON (J.J. Jr) HARRISON - Quantitative urinary coproporphyrin excretion and its relation to EDTA calcium disodium administration in children with acute lead intoxication. J. Clin. Invest. 1956 - 35 - 1311.

COTTER (L.H.) - Treatment of lead poisoning by chelation. JAMA, 155 n°10 - 1954 - pages 906-908.

CZUCHRO (E.) - Contribution au pronostic du saturnisme professionnel - Thèse Lyon 1957.

DEROBERT (L.) - Intoxications et Maladies Professionnelles - Plomb - pages 401-451.

FEYT-CIZLERON (Gisèle) - Contribution à l'étude de l'EDTA calcique chélateur actif dans le saturnisme. Thèse Paris 1962.

FOREMAN (H.) et Coll. - Nephrotic hazard from uncontrolled EDTA Therapy - JAMA 1956 - T. 160-1042.

FOREMAN (H.) HARDY (H.L.) SHIPMAN-BELKNAP - Use of calcium ethylene diamine tetracetate in cases of lead intoxication. Arch. Indust. Hyg. VII - pages 148-151 - février 1953.

GAJDOS (A.) et GAJDOS-TCROK (M.) - Les systèmes enzymatiques de la biosynthèse de l'hème - Sang - 1959. 30.445

.../...

GAJDOS (A.) GAJDOS-TOROK (M.) et BENARD - Métabolisme des porphyrines et . thèse de l'hème au cours du saturnisme expérimental - IIème colloque International de Biologie de Saclay - 1960.

GAULTIER (M.) BRUYET et GARDETTE (S.) - Signification de la porphyrurie dans le saturnisme. Arch. Mal. Prof. 1950 - 11. 188-191.

GAULTIER (M.) FOURNIER Et.) GERVAIS (P.) BUKTORF (J.Cl.) Emploi des chélateurs dans le saturnisme. Comparaison des diverses méthodes de traitement . Société Méd. des Hôpitaux de Paris 117 - 1966. p. 467-478.

GAULTIER (M.) HALBURGER (M.) - Presse Médicale du 4 fév 1961.

Mc GILES (H.) MOORE (C.J.) et STILL (D.H.) - Treatment of lead poisoning with calcium disodium versenate - Lancet 1955 - n° 6856 - 183-185.

GILLET-DAUBIN - Etude sur le métabolisme du Plomb. Thèse Lyon 1954.

GOINBAU (M.) - Thalassémie et saturnisme. Thèse Lyon 1959.

HALENGUE (A.) - Saturnisme chronique. Encyclopédie Médico-chirurgicale. 19007. B.10 - Intoxications 1962.

HAEGER - ARONSEN (A.) - Studies on urinary excretion for delta amino levulinic acid and other haem precursors in lead workers and lead intoxicated rabbits. Scand. Clin. Lab. Invest. 1960.12 - Supp. 47.

HAEGER (B.) - Studies on a delta amino levulinic acid-like substance in urine from lead workers. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1958 - 10.229

.../...

HARDY (H.L.) et Coll. - Use of monocalcium disodium Ethylene diamine tetracetate in lead poisoning. JAMA 1954 154 - 1171.

KENOE (A.) - Misuse of edothamil calcium disodium for prophylaxis of lead poisoning. JAMA Janv. 1955 - Pages 341-342.

KENOE (A.) - Métabolisme du plomb chez l'homme en bonne santé et chez l'homme malade. Archive of Environmental Health 1961 - 213 (418-422).

KNELLER (L.A.) UHL (H.S.M.) BREN (J.) - Successful calcium disodium ethylene diamine tetracetate treatment of lead poisoning in man, infant. New Engl. J. of Med. 1955 - 252 n°9 - 338.340.

LACHNIT (V.) - A propos de l'action néphrotoxique de l'EDTA Ca Na2 - Arch. für Gewerbe pathologie et Gewerbe Hygiene 18 n°5 1961 - p. 496-505. XIV Congresso Internacional de Medicina del trabajo - Madrid. Sept. 1963.

LECKIE (W.H.J.) and TOMPSETT (S.L.) - Diagnostic and Therapeutic use of edothamil calcium disodium in excessive inorganic lead absorption. Quart. J. Med. 1958 - 27.65.

MARTIN (Y.L.) - Contribution au traitement actuel du saturnisme par l'EDTA calcique. Thèse Lyon 1963 n°188.

MELTZER (L.B.) SITCHELL (J.K.) et PALMON (F. Jr.) - Long term use side effects and toxicity of disodium ethylene diamine tetracetic Acid (EDTA). Ann. J. Med. Sc. 1965 - 242 - 11:17.

MOESCHLIN (S.) - Zur Klinik und therapie der Bleivergiftung mit bericht über eine todliche toxische Nephrose durch Ca EDTA - Schweiz. Med. Wochensh LXXXVII - pages 1091-1096. - 24 août 1957.

.../...

MORILL (D.B.) - Tetraethyl lead poisoning incident with eight death. Am. Indust. Hyg. Ass. J. 21 n°6 1960 - pages 515-517.

PEROL (R.) GRAVILLON (J.) et MORIN (M.) - La D. Penicillamine, nouvel agent chélateur. Semaine des Hôpitaux - 26 oct. 1962 n°58 - p. 3337 à 3342.

PERIAULT (H.) TRUHAUT (R.) KLOTZ (B.) DUBUX (CL;) CLAVEL (B.) et CHAIN (F.) - Traitement par un chélateur (EDTA calcique) d'un cas d'intoxication saturnine professionnelle. 1ère observation française. Intérêt général de la méthode. Soc. Med. Hop. Paris. 9 mars 1956.

PERRY (Hm Jr.) and SCHROEDER (H.A.) - Lesions resembling vitamin B complex deficiency and urinary loss zinc produced by EDTA. Am. J. Med. 1957 - 22 - P.168-172.

PREDA (N.) LILLIS (R.) NESTORESCU (B.) et ROVENTA (A.) - Valeur diagnostique du test de plomburie provoquée à l'EDTA Ca Na2. XIV Congresso Internacional de N.D.T. Madrid Sept. 1963.

QUER BROSSA et Coll. - Traitement des manifestations neurologiques de l'intoxication par le plomb. XIV Congresso Internacional de N.D.T. Madrid - Sept. 1963.

RAYMOND (V.) - Le saturnisme aigu. Encyclopédie Médico-chirurgicale Intoxications 16.007. A.10 - 1962.

REINL (W.) - Prophylaxie bei bleiarbeiter mit oralen Gaben von Ca2 EDTA. - Zbl. f. Arbmed. Dtsch. Janvier 1956 n°1.

REUBER (M.D.) BRADLEY (J.E.) - Acute versenate nephrosis occurring as the result of treatment for lead intoxication. JAMA CLXXIV p.263-269. 17 sept. 1960.

.../...

ROCHE (L.) BADINAND (A.) LEJEUNE (E.) - Les chélateurs dans le saturnisme. A.M.P. XXI- P. 1-12 - Janvier-février 1960

RUOTOLO (B.P.W.) and ELKINS (H.B.) - Lead and coproporphyrin excretion of patients treated with EDTA. - AIA Arch. Indust. Hyg. 1954 - 9 - 205.

SAITA (G.) et MOREO (L.) - Piombo e profirine nella bile dei saturnini trattati con versenato di calcio. Méd. del Lavoro 1958 - 49-375.

SAMBRON (J.) et GASTARD (J.) - Traitement par un chélateur (EDTA calcique) d'un cas d'encéphalopathie saturnine professionnelle - Soc. ther. Pharm. 16 déc. 1959.

SIDBURG (J.B. Jr) - Lead poisoning treatment with disodium calcium ethylene diamine tetracetate. Am. J. of Med. 1956. 28 - 932.

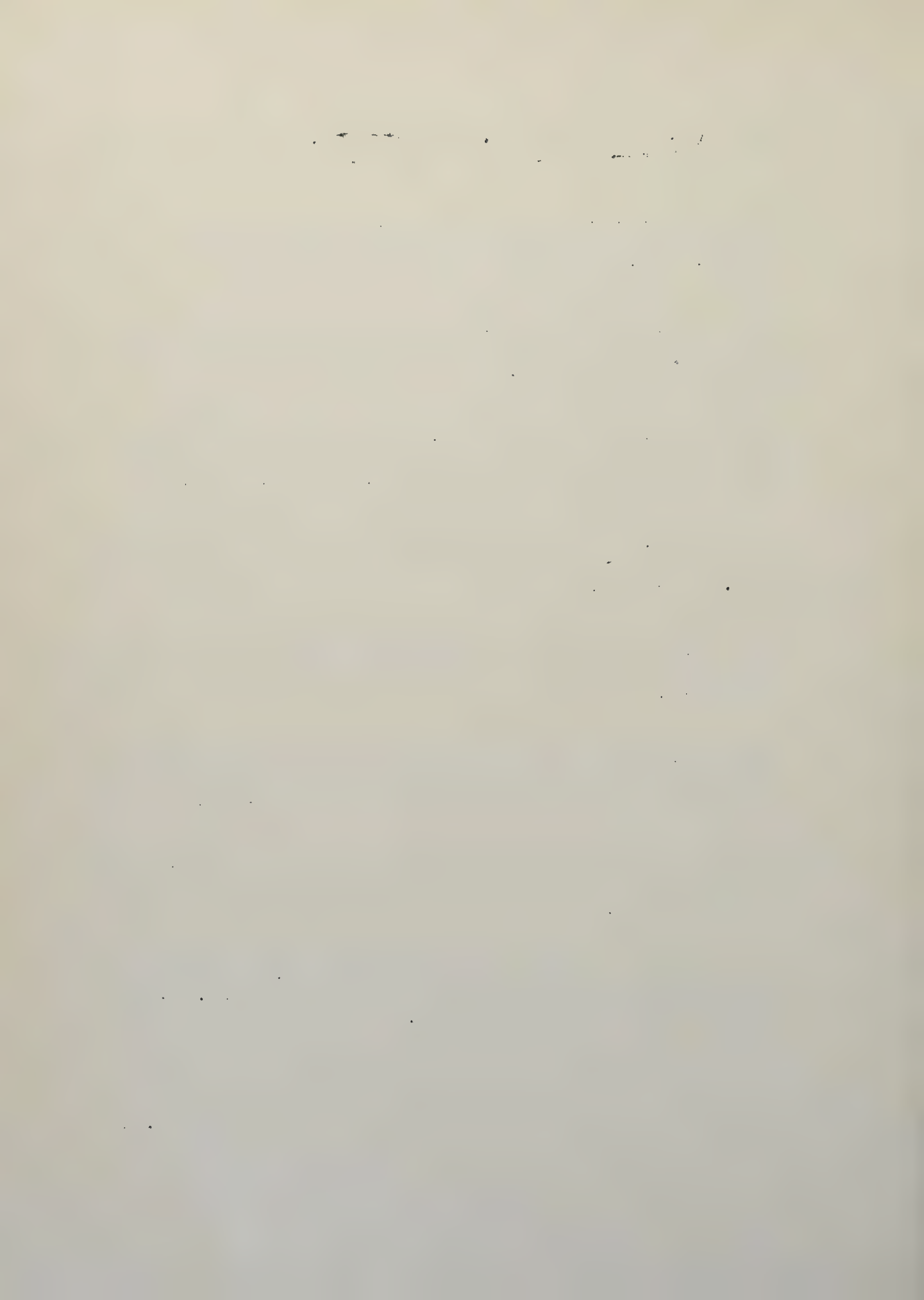
TARU (G.) - Les agents chélateurs dans le traitement du saturnisme. Médecine et collectivités. Janv. 1958 n°26-27 pages 3-9.

TOLOT (F.) ZIDON et SOUBRIER - traitements actuels du saturnisme; résultats et possibilités. PRAXIS - Revue suisse de Médecine 1963 n°30 - pages 933-942.

TOLOT (F.) BRETTE (R.) MESTRALLET et SOUBRIER - Goutte et saturnisme. Revue lyonnaise de Médecine Déc. 1961 - pages 53 à 64.

VEDRINNE (J.) PELLET (J.) et FOTTIN (J.) - Les agents chélateurs en thérapeutique médicale - C.M.L. T.39 n°1 Janvier 1963 - pages 87 à 98.

.../...



VERANCO (I.) TOUSSAINT (Jh.) TOPPET (H.) BASTENIER (I.)
DEGLYRE et DEGLAET-ILLET - Etude métabolique des effets
de l'ILLET calcique dans le saturnisme latent. Arch. . I.
Prof. 1959 - 20.21.

VOGT (H.) COTTIER (I.) - Nekrosierende Nephrose nach
behandlung einer akut chronischen Bleivergiftung mit
versenat in hohen dosen. Schweiz. Med. Wochen - LXXXVII
page 665-667. Juin 1957.

0

- coOoo -

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

M. GAULTIER

G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

